

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

123

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Marie-Madeleine CHOSIERE-APOSTOLIDES

née le 20 septembre 1932 à Saint-Mards-en-Othe (Aube)

Présentée et soutenue publiquement le :

LA FIBROSE PULMONAIRE

INTERSTITIELLE DIFFUSE PRIMITIVE CHEZ L'ENFANT

(SYNDROME DE HAMMAN-RICH)

Président : M. JULIEN MARIE, Professeur.

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Marie-Madeleine CHOSSIÈRE-APOSTOLIDES

née le 20 septembre 1932 à Saint-Mards-en-Othe (Aube)

Présentée et soutenue publiquement le :



LA FIBROSE PULMONAIRE

INTERSTITIELLE DIFFUSE PRIMITIVE CHEZ L'ENFANT

(SYNDROME DE HAMMAN-RICH)

Président : M. JULIEN MARIE, Professeur.

EXAMINEE DE MEDICINE DE PARIS

THESE

DOCTORAT EN MEDICINE

Martin-Habibovicz, CHIRURGIEN-ACCUSANT
et de la responsabilité dans l'acte chirurgical

Présentée et soutenue publiquement le



LA FACULTÉ DE MÉDECINE

UNIVERSITÉ DE PARIS (FACULTÉ DE MÉDECINE)

(FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS)

Président : M. JULES GARNIER, professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. S. - 10, rue de la Harpe - PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut
ASSESEUR. Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Prof ^r à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof ^r à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof ^r à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SIGARD (A.)
	N.
Cliniques chirurgicales	PATEL (J.)
	CORDIER (G.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	N.
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	LENÈGRE (J.)
	SOULIÉ (P.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	BROUET (G.)
	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
	DEBRAY (G.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	GENNES (L. de)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DEROT (M.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DAVID (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	GARCIN (R.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	LACOMME (M.)
	MERGER (R.)
Cliniques obstétricales	VARANGOT (J.)
	RENARD (G.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	AUBRY (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	LELONG (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	BERNARD (E.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MICHAUX (L.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	COSTE (F.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	N.
Clinique stomatologique (Pitié)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	GIROUD (A.)
Clinique urologique (Cochin)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Embryologie	SEZE (S. de)
» » (Prof ^r à titre personnel)	VERNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	
Histologie	

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	MM.	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)	
» » (Prof ^r à titre personnel)	DEPARIS (M.)	
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)	
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)	
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)	
Parasitologie	GALLIARD (H.)	
» » (Prof ^r à titre personnel)	BRUMPT (L. G.)	
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)	
» » (Prof ^r à titre personnel)	LAURENCE (G.)	
Pathologie exotique	LAVIER (G.)	
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)	
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)	
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)	
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)	
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)	
» » (Prof ^r à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)	
Physiologie	BINET (L.)	
» » (Prof ^r à titre personnel)	BARGETON (D.)	
» » »	PARROT (J.)	
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)	
Physique médicale	DOGNON (A.)	
» » (Prof ^r à titre personnel)	DJOURNO (A.)	
Radiologie médicale	DESGRÈS (H.)	
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)	
Thérapeutique	CONTE (M.)	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

MM.		MM.	
Anatomie.	{ CABROL (G.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Ophtalmologie.	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Orthopédie.	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Anesthésiologie.	{ VOURE'H (G.)	Oto-rhino-Laryngologie	{ DEBAIN (J.)
Bactériologie.	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)	Parasitologie.	{ CHABAUD (A.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) GAUCHOIX (J.) CHATELIN (G.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.)
Biochimie médicale.	{ DESGRÈS (P.), pr. s. ch. POLJANSKI (J.), m. conf.	Pathologie chirurgicale	{ FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYQUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	{ PLAS (F.)	Pathologie exotique	{ SCHNEIDER (J.)
Carcinologie.	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)	Pathologie expérimentale	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) RICHTER (G.) AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. GATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Ch.) LESOBRE (R.) MACREZ (G.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Dermato-Syphiligraphie.	{ DUPERRAT (B.)		
Electro-Radiologie	{ LEDOUX-L'ÉBARD (G.)		
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Histologie.	{ CORNET (A.)		
Hydrologie	{ BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mlle L.)		
Hygiène.	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Maladies infectieuses	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUÉ (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)		
Médecine légale.	{ ALBAHARY (C.)		
Médecine du travail.	{ LHERMITTE (F.)		
Neurologie.	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)		
Obstétrique			

	MM.		MM.
Pédiatrie-Puériculture . . .	JOSEPH (R.)	Pneumo phtisiologie . . .	KREIS (B.)
	MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	MOZZICONACCI (P.)	Psychiatrie infantile. . . .	DUCHÉ (D.)
	POLONOVSKI (C.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	ROSSIER (A.)		
Pharmacologie	BOISSIER (J.)	Stomatologie	GERNÉA (P.)
	LECHAT (P.)		CHAPUT (M ^{me} A.), m. c. agr. GRELLET (M.)
Physiologie	DEJOURS (P.)	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf.		LAMOTTE (M.)
	pr. s. ch. KELLERSHOHN	Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE	Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.)
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)		MAYER (M.)
	AKELINE (A.), pr. s. ch.		RAVINA (J.)
	HUGUIER (J.)	Clinique ophtalmologique .	DESIGNES (P.)
	OLIVIER (C.)		OFFRET (G.)
	PADOVANI (P.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
	POILLEUX (F.)		
	ROUX (M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale.	VERNE (J.-M.)	Clinique psychiatrique. . .	BARUK (H.)
	DOMART (A.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	PERRAULT (M.)	Médecine légale	GAULTIER
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie.	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté . .	M. LENA (J.)
Secrétaires.	M ^{me} BEURLAND (H.), M ^{lle} CHAINTREUIL (G.), M ^{me} ROCHE (L.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	M ^{lle} DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires.	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
	Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon Père,

le Docteur EVANGEL APOSTOLIDES

A ma Mère,

Grâce à qui j'ai pu devenir médecin
en témoignage de ma profonde af-
fection.

A mon Mari,

A mon Fils,

A mes Frères et Soeurs

A toute ma Famille.

A Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Professeur de Pédiatrie Sociale à la Faculté
de Médecine de Paris,
Directeur de l'Institut de Pédiatrie Sociale
Médecin des Hôpitaux.

qui nous a fait l'honneur de bien
vouloir présider notre thèse.

A notre Frère, le Docteur Paul APOSTOLIDES

Chef de Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier de Troyes.

qui nous a fourni le sujet de ce travail.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre affection.

A Monsieur le Docteur WATCHI

Pour ses sages conseils et son aide
précieuse en matière d'Anatomo-
Pathologie.

Avec nos vifs remerciements.

A TOUS NOS MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS ET DE
L'ECOLE DE MEDECINE DE DIJON
EN PARTICULIER EN LA MEMOIRE DU PROFESSEUR
ETIENNE-MARTIN, DOYEN DE L'ECOLE DE MEDECINE

Qui a guidé nos premières années
d'études.

A TOUS NOS CHEFS DE SERVICE DU CENTRE HOS-
PITALIER DE TROYES.

Pour leur enseignement, avec toute
notre gratitude.

INTRODUCTION - PLAN DU TRAVAIL

La fibrose pulmonaire interstitielle diffuse primitive est encore plus rare chez l'enfant que chez l'adulte. On compte actuellement un peu plus d'une vingtaine de cas chez des enfants au-dessous de 15 ans et ces observations ont été publiées dans la littérature mondiale depuis 1950.

Après un rappel de l'historique et de l'évolution des idées à propos de cette fibrose, nous étudierons brièvement la symptomatologie et les problèmes évolutifs, étiologiques, diagnostiques de cette affection.

Puis, nous rapporterons l'observation de notre malade avant certains commentaires ayant trait à la clinique, à la biologie, à la radiologie, aux explorations fonctionnelles, à l'anatomie, à l'étiologie, à l'évolution et à la thérapeutique.

Enfin, nous en tirerons certaines conclusions.

- II -

HISTORIQUE

Cette affection, plus communément désignée sous le nom de SYNDROME D'HAMMAN-RICH est ainsi nommée car c'est à HAMMAN et RICH que revient le mérite de l'avoir observée et décrite pour la première fois chez des adultes.

En 1935, en effet, ils furent frappés, pour la troisième fois depuis 1931, par un tableau remarquable par la nouveauté et l'extrême ressemblance et ils relatent trois observations nouvelles tant pour les cliniciens que pour les anatomo-pathologistes. Cette fibrose ne ressemblait en effet à aucune des scléroses pulmonaires connues à cette époque. Ils durent attendre neuf ans avant d'en rencontrer un quatrième cas en 1944.

Leurs quatre malades, trois noirs et une blanche, présentaient un tableau clinique bien particulier fait de signes pulmonaires à base de dyspnée, de cyanose, de toux qui, après un intervalle de quelques semaines seulement, faisaient place à une dilatation et une hypertrophie du coeur droit et entraînaient la mort.

L'autopsie révélait une fibrose intense du tissu interstitiel avec des lésions histologiques particulières qui consistaient essentiellement en une hyperplasie étendue du tissu conjonctif, un épaississement marqué des parois

alvéolaires avec exsudat et membrane hyaline, une mé-
taplasie de l'épithélium des bronchioles et du revête-
ment alvéolaire.

L'évolution, chez ces quatre malades fut "fulmi-
nante" - entre 31 jours et 4 mois -

Les années suivantes, un certain nombre d'obser-
vations chez des adultes furent publiées. Nous ne pouvons
évidemment les passer toutes en revue, mais il convient,
parmi elles, d'en signaler un certain nombre qui sont les
plus intéressantes ou qui apportent des faits nouveaux aux
tableaux précédents.

C'est ainsi qu'en 1950, PEABODY rapporte le cas
d'une femme de 44 ans atteinte de cette affection dont
l'évolution dura plus de trois ans, et dont la soeur jumel-
le, séparée d'elle depuis bien longtemps, présenta 16
mois après le début de la maladie chez sa soeur, une dys-
pnée importante jointe à un syndrome identique.

CALLAHAN, le premier, mit ensuite l'accent sur
les formes parfois chroniques de la maladie qui peut évo-
luer pendant de longues années.

GOLDEN et BRONK mettent l'accent sur l'hyper-
trophie de la paroi alvéolaire et sur la chronicité possi-
ble de la maladie.

SCHECHTER et PEABODY essaient les traitements
par A.C.T.H. et Cortisone qui améliorent les symptômes
mais dont l'arrêt ou la diminution aboutit à une aggravation
rapide et à la mort.

C'est à SILVERMANN qu'on doit la première ob-
servation avec des épreuves respiratoires complètes.

Mais ce n'est qu'en 1954 qu'on parle pour la pre-
mière fois de fibrose diffuse interstitielle chez l'enfant
dans la littérature.

VANEK rapporte 16 cas dont 10 concernent des enfants de moins de 15 ans et distingue des formes aiguës, les plus rares, des formes subaiguës évoluant en 2 à 4 ans, et des formes chroniques, évoluant en 4 à 9 ans.

En 1956, PINNEY et HARRIS font, pour la première fois, le diagnostic pendant la vie du malade à l'aide d'une biopsie pulmonaire.

La même année, BRADLEY rapporte le cas d'une enfant de 7 ans sans antécédent particulier qui présenta d'abord une pneumonie de la base droite vérifiée radiologiquement, guérie en une semaine par les antibiotiques et qui 7 mois après fut revue à cause d'une dyspnée et d'une toux. Un diagnostic de bronchite avec défaillance cardiaque fut établi. Les radios thoraciques ne révélaient aucune lésion pulmonaire. Après plusieurs investigations, on pensa à une hypertension pulmonaire idiopathique. Malgré un traitement par Cortisone, l'enfant mourut. La maladie avait duré 2 ans. La vérification et les recherches anatomo-pathologiques révélèrent une fibrose pulmonaire diffuse interstitielle.

Quelques mois après, GRANT, HILLIS et DAVIDSON publièrent l'observation d'une enfant qui jusqu'à 10 ans, n'avait, à part une rougeole, présenté aucun antécédent notable et chez qui se développèrent, progressivement et insidieusement, une toux, une cyanose et une dyspnée avec, radiologiquement des opacités pulmonaires éparses. Sa maladie évolua en 3 ans et la mort survint lors d'une bronchite aiguë terminale.

A l'autopsie, la fibrose était très étendue aux deux poumons.

En 1957, BAAR et BRAID décrivent le cas d'un petit garçon qui, depuis l'âge de 7 mois où il avait présenté une coqueluche, avait périodiquement des accès de bronchite à intervalles de 4 à 6 semaines, chaque accès durant environ 4 jours. Entre les accès, la toux persis-

tait, mais après chaque accès, les signes fonctionnels s'intensifiaient, jusqu'à la mort par défaillance cardiaque 2 ans 1/2 après le début des symptômes, malgré traitement par antibiotiques et Cortisone. Les radiographies pulmonaires révélaient des marbrures diffuses des poumons. Tout l'entourage de l'enfant toussait.

L'exemple rapporté par FEINERMANN et HARRIS en 1957, concerne un enfant de 7 mois, qui avait des épisodes de dyspnée et cyanose depuis 2 mois et qui mourut en asphyxie 14 jours après son admission. Le coeur apparut normal. L'autopsie révéla l'aspect typique.

Leur deuxième cas était celui d'un garçonnet de 8 ans souffrant de toux et de dyspnée depuis 2 ans vivant dans un milieu tuberculeux. Cependant, il n'y avait aucune atteinte tuberculeuse. Une biopsie de poumon fut faite qui révéla une fibrose interstitielle. L'enfant fut soumis à un traitement continu par les corticoïdes.

ARANSON publie l'histoire d'une forme "fulminante" chez un garçon de 9 ans qui mourut 18 jours après le début des symptômes.

JULIEN MARIE publia 3 observations : l'une d'un enfant de 2 ans qui présentait depuis 3 mois une toux isolée, quinteuse et radiologiquement, des opacités importantes occupant les deux champs pulmonaires puis une polypnée, de la cyanose, de la fièvre, une aggravation de tous les signes allant de pair avec une éruption de rougeole. La mort survint alors avec emphysème médiastinal et sous-cutané. L'examen histologique se rapprochait beaucoup de tous les autres.

Les deux autres observations concernent la première, un nord-africain de 4 ans qui présentait une pneumopathie dyspnéisante chronique évoluant depuis l'âge de 1 an, avec poussées et rémissions, déformations importantes du thorax en carène, radiologiquement une accentuation des ombres accompagnant les axes broncho-vasculaires dans les deux champs.

La deuxième est celle d'un garçonnet de 6 ans qui faisait des infections pulmonaires à répétition depuis l'âge de 1 an, la première ayant commencé au décours d'une rougeole.

Malheureusement pour ces deux enfants, il n'y a pas de vérification histologique, malgré tout, et après avoir éliminé les autres diagnostics possibles il semble bien qu'il s'agisse du Syndrome d'HAMMAN-RICH.

L'observation de DIAMOND est un peu particulière puisqu'il s'agit d'un noir de 4 ans chez lequel toux et dyspnée progressaient depuis l'âge de 4 mois. Une biopsie de poumon éclaira le diagnostic mais il présentait en outre, à l'autopsie une sténose de l'artère et de la veine pulmonaires droites.

En 1959, MANN rapporte le cas d'un enfant de 7 mois dont le tableau ne diffèrait guère de tous les autres décrits précédemment et qui mourut 3 mois après le début des symptômes.

Le cas de HEMPEL chez une fillette de 2 ans se singularise par l'apparition d'un emphysème médiastinal et sous-cutané déjà noté dans un des cas du Professeur JULIEN MARIE mais surtout par l'apparition d'un pneumothorax spontané qui se résorba toutefois très rapidement. Il existe dans la littérature un fait similaire concernant un malade de WHITE et CREAGH qui en a développé à 7 reprises. L'enfant mourut quelques mois plus tard. L'autopsie et l'histologie confirmèrent le diagnostic d'HAMMAN-RICH.

Durant l'année 1960, on note deux autres publications : celle de LAMY et Co. qui est celle d'une fillette de 13 ans associant à sa fibrose pulmonaire des atteintes articulaires diffuses ayant évolué en 3 ans.

CHAPTAL décrit l'histoire d'un enfant de 2 ans présentant des accès espacés - une dizaine en 2 ans - durant 3 jours chez laquelle il faut souligner la discrétion des anomalies radiologiques. L'évolution fut mortelle en 4 ans.

Cette revue d'un certain nombre de cas de la littérature nous a permis de tracer un tableau clinique, radiologique et anatomo-pathologique de la fibrose du type décrit par HAMMAN-RICH.

oOo

- III -

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

La maladie atteint surtout les adultes, mais les enfants n'en sont pas exclus comme le prouve le relevé des observations depuis 1950.

Il semble que chez l'enfant, il n'y ait pas de prédisposition liée au sexe : d'ailleurs, elle est assez faible chez l'adulte en faveur des hommes (55 %) avec une plus grande fréquence vers 45 ans (KOURILSKY).

Chez l'enfant, les cas sont peut-être encore trop peu nombreux pour qu'on puisse envisager une étude statistique de ce genre. Les plus jeunes enfants atteints ont 6 à 7 mois, les plus âgés ont 13 ans.

La symptomatologie consiste essentiellement en =

- une dyspnée, progressive dans certains cas, brutale dans d'autres, survenant par accès la plupart du temps de quelques jours, alors accompagnée de toux, de cyanose, parfois de température. Cependant, en dehors des accès, un fonds de dyspnée bientôt subsiste qui s'intensifie au fur et à mesure des poussées jusqu'à devenir très importante et constante et, de la phase "compensée", l'enfant passe à la phase "décompensée" ; il s'agit plutôt d'une polypnée qui persiste même au repos,

- une toux précède ou accompagne la dyspnée. C'est une toux sèche, brève, coqueluchoïde, "claironnante", irritative, survenant par quintes mais sans reprise, non émétisante,
- l'expectoration n'est pas constante. Elle est en général muqueuse ou muco-purulente et renferme des germes banaux,
- la cyanose existe dans la plupart des cas. Discrète au début, elle croît parallèlement à la dyspnée et augmente à l'effort,

On note d'autre part :

- un hippocratisme digital apparaissant après un certain temps d'évolution, fréquent mais non constant,
- les hémoptysies sont plus rares. Elles n'ont jamais été signalées chez l'enfant. Chez l'adulte, quand elles existent, elles sont peu abondantes.
- les douleurs thoraciques sont surtout retrouvées chez l'adulte. Parfois ce sont de vraies douleurs, le plus souvent les malades se plaignent d'une impression de gêne et de striction thoracique.

Il existe évidemment chez l'enfant : un retentissement important sur l'état général. Chez le nourrisson il se manifeste par une cassure de la courbe pondérale. Chez l'enfant plus âgé, il existe une fatigue, une inappétence, un dégoût du travail, une pâleur, une certaine pâleur.

- La température est pendant longtemps à peu près normale, mis à part les accès aigus ; elle s'élève à la période terminale.

- La tension artérielle est normale.

- Le pouls est normal, parfois accéléré.

A l'examen :

- Les signes physiques pulmonaires sont banaux.

- L'inspection montre parfois après un certain temps d'évolution une déformation du thorax nette chez l'enfant avec bombement du sternum en avant dans sa partie supérieure et étranglement sous-mamelonnaire, s'exagérant à chaque mouvement respiratoire.

- La percussion révèle parfois des modifications de sonorité, parfois existe un épanchement pleural.

- L'auscultation permet d'entendre des râles fins, diffus, crépitants aux bases avec de plus de gros râles de bronchite. L'auscultation peut être strictement normale pendant une longue période de l'évolution.

- Le retentissement cardiaque est parfois évident avec oedème malléolaire, hépatomégalie, plus ou moins importante, reflux hépato-jugulaire.

- L'auscultation cardiaque révèle :

- . soit un souffle systolique
- . soit un galop droit
- . soit simplement un assourdissement des bruits.

En tout cas, s'il n'y a pas ou peu de manifestations cliniques d'insuffisance ventriculaire droite, il y a souvent sur l'électro-cardiogramme une déviation vers la droite de l'axe du coeur avec surcharge droite et parfois tachycardie sinusale ou bloc de branche droit.

EXAMENS PARACLINIQUES

- Les radiographies pulmonaires révèlent peu de chose au début de la maladie. Les images sont toujours bilatérales, prédominant d'abord aux bases en suivant les trajets broncho-vasculaires pour se propager ensuite au cours de l'évolution lentement vers les sommets.

Ce sont :

- . soit des images d'opacités nodulaires diffuses de dimensions variables,
- . soit des images réticulaires ou réticulo-nodulaires,
- . soit une simple tramite avec aspect granité ou granité-réticulé.

Le coeur apparaît sur les clichés comme augmenté de volume ; parfois le médiastin en totalité paraît élargi.

- Les épreuves fonctionnelles sont difficiles à faire chez l'enfant qui ne coopère pas de la même façon qu'un adulte.

La capacité pulmonaire est modérément diminuée. L'air courant est sensiblement normal mais il existe parallèlement à la diminution de la capacité vitale (CV) une diminution de la ventilation maximum et le volume expiratoire maximum (VEMS) est réduit parallèlement. Il en résulte un rapport de Tiffeneau :

$$\frac{\text{VEMS}}{\text{CV}} \times 100 = \text{Normale}$$

Mais il existe une hyperventilation au repos, considérablement augmentée à l'effort.

Enfin, fait majeur, caractérisant le bloc alvéolo-capillaire, la saturation en oxygène artériel est diminuée, d'abord uniquement à l'effort puis à l'effort et au repos, surtout il existe un ralentissement de la resaturation oxygénée.

Les examens biologiques apportent peu de renseignements :

- L'hémogramme montre souvent une petite leucocytose qui s'exagère au moment des poussées aiguës ou lors d'un épisode de surinfection. A un stade avancé, il y a une polyglobulie.

- La vitesse de sédimentation est en général sensiblement normale.

- La fibrinémie est normale.

- Le test à la sueur est normal.

- Les séro-diagnostics pour les différents virus sont tous négatifs.

- Seule l'électrophorèse révèle des α_2 globulines et surtout des γ globulines augmentées, mais ceci d'une façon inconstante.

EVOLUTION

Elle est :

- soit aiguë et la mort survient en 31 jours à 20 semaine,
- soit subaiguë de 6 mois , 1 an à 4 ans,
- soit chronique au-delà de 4 ans et jusqu'à 9 ou 10 ans, durée la plus longue connue actuellement.

Les accès décrits plus haut deviennent de plus en plus marqués, de plus en plus fréquents ; les signes fonctionnels régressent de moins en moins entre les accès ; et l'évolution se fait inexorablement vers l'asphyxie accompagnée parfois d'insuffisance ventriculaire droite.

ETIOLOGIE

Il n'y a pas d'étiologie connue à la fibrose interstitielle diffuse.

Des nombreuses hypothèses aucune n'est prouvée : théorie virale - théorie de l'allergie - théorie des maladies du collagène. On parle aussi de maladie rhumatoïde, de réactions à des agents extérieurs du genre pneumocoque ou à des agents médicamenteux. La lumière n'est pas encore faite sur la question.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic positif est très difficile à faire dans cette affection.

Devant les symptômes au début, on évoque évidemment les maladies plus courantes, telles asthme, bronchite, pneumonie ou broncho-pneumonie infectieuses mais on s'aperçoit bientôt que les preuves étiologiques manquent et les thérapeutiques usuelles échouent.

- La dilatation des bronches est éliminée par l'histoire clinique, les radiographies et bronchographies.

- L'hémosidérose pulmonaire s'accompagne d'une anémie, d'une splénomégalie, d'hémoptysies. A l'autopsie, il y a une induration brune des poumons, des amas

de macrophages chargés d'hémosidérine et une fragmentation des fibres élastiques.

Citons dans le groupe des pneumonies :

- la pneumonie syphilitique

- la pneumonie virale atypique qui s'accompagne d'une grosse température au début. De plus, les réactions biologiques : Hirst, Agglutinines froides sont positives.

- La maladie de Letterer-Siwe ou réticulose histiomonocytaire maligne à forme pulmonaire peut être évoquée mais, outre l'absence de modifications sanguines, de la splénomégalie, du purpura, les lésions macroscopiques et microscopiques sont très différentes.

- La tuberculose est éliminée par la clinique, la radiologique, la biologie et l'histologie.

- Aucun élément n'oriente en général chez l'enfant vers : une pneumoconiose.

- Il reste deux diagnostics à envisager et à éliminer :

- La maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN ou sarcoïdose et une maladie du collagène.

- La sarcoïdose de B.B.S. est excessivement rare chez l'enfant et dans le courant de l'évolution, il serait vraiment exceptionnel qu'il n'y ait pas les autres manifestations habituelles cutanées et ganglionnaires.

- Quand à une maladie du collagène, le diagnostic différentiel avec la forme purement respiratoire d'une maladie du collagène est éminemment délicat puisqu'actuellement certains auteurs les confondent; nous reviendrons plus loin sur la question.

Devant ces nombreux diagnostics différentiels, et aussi parce qu'il est souvent difficile, durant la vie,

d'éliminer certaines de ces affections, un geste indispensable et dont les auteurs anglais et américains ont reconnu la nécessité , s'impose : la biopsie du poumon.

Elle est encore peu pratiquée en France actuellement , mais peut être dans quelques années y aurons-nous recours plus facilement. Car ce n'est vraiment que sur les données macroscopiques et microscopiques qu'on peut affirmer le diagnostic de fibrose diffuse interstitielle. La carence d'étiologie peut alors permettre aux cliniciens d'avancer le diagnostic de fibrose interstitielle idiopathique ou Syndrome de HAMMAN-RICH.

Cette biopsie se fait de plusieurs façons étudiées par WHOLEY-GOOD et DONALD en 1958 :

- la biopsie limitée de Klassen, faite par une petite incision intercostale dans les 3°-4° espaces intercostaux est peu employée,
- la biopsie à l'aiguille est hasardeuse, dangereuse, créant parfois hémorragie ou pneumothorax,

La 3° méthode est la meilleure, la thoracotomie permet un examen macroscopique qui n'est pas à négliger et elle permet de choisir l'endroit à prélever. Récemment en France, CHAPTAL rapporte un exemple de biopsie chirurgicale chez l'enfant qui fut très bien supportée.

Jusqu'ici, la plupart du temps, le diagnostic de cette fibrose n'était assuré définitivement qu'après les examens macro et microscopiques post-mortem.

ANATOMO-PATHOLOGIE

Macroscopiquement :

A l'ouverture du thorax, on est souvent frappé par des adhérences fibreuses importantes entre plèvre viscérale et pariétale avec parfois aspect granité de la plèvre.

Les poumons présentent dans leur ensemble une couleur lilas, avec de nombreuses surfaces rougeâtres entourées par un lacis grisâtre. A la palpation, ils sont fermes, indurés, ont une consistance élastique ; ils sont lourds et présentent parfois des nodules plus ou moins indurés. Par endroits, ils sont d'une dureté presque ligneuse.

Les bronches sont d'apparence normale.

Les autres organes ne révèlent rien de particulier sauf parfois un foie et des reins congestifs.

L'examen microscopique :

Avant de l'aborder, nous rappellerons brièvement l'histologie de l'alvéole pulmonaire, ce qui permet de mieux comprendre les modifications existant dans la fibrose interstitielle.

La paroi alvéolaire, remarquable à l'état normal par son extrême minceur comprend, en allant de l'extérieur vers l'intérieur de l'alvéole :

- une charpente conjonctivo-élastique constituée par un lacis de fines fibres collagènes et pré-collagènes et de fibres élastiques. Ces fibres forment tout un réseau entourant l'alvéole et passant d'une alvéole à l'autre. La substance fondamentale comprend quelques cellules lymphocytoformes.

- un réseau capillaire immédiatement au contact de l'épithélium alvéolaire qui est la ramification ultime des vaisseaux pulmonaires.
- l'épithélium respiratoire fait suite à l'épithélium des bronchioles et comprend des cellules très aplaties qui sont de deux sortes :
 - . de petites cellules rondes nucléées isolées ou réunies par groupes de deux ou trois dans les fossettes inter-capillaires.
 - . de grandes plaques anuclées qui dérivent de petites cellules.

Autour de l'orifice de chaque alvéole, les cloisons septales s'épaississent en un bourrelet alvéolaire dans lequel on rencontre, outre les fibres orificielles collagènes, pré-collagènes et élastiques des fibres musculaires lisses en petits fascicules, dispositif important pour la mécanique respiratoire.

Dans la fibrose interstitielle diffuse du type HAM-MAN-RICH, le fait le plus frappant est l'épaississement des parois alvéolaires. Cet épaississement provient d'une hyperplasie intense du tissu conjonctif interstitiel.

Dans ce tissu conjonctif, se trouvent de nombreux fibroblastes, fibrocytes, des fibrilles réticulaires, du tissu collagène par endroits hyalinisé et avasculaire.

L'infiltration inflammatoire est importante contenant des lymphocytes, des histiocytes, des éosinophiles d'une manière inconstante, des plasmocytes, parfois des macrophages.

L'hyperplasie des fibres élastiques est importante. Normalement, elles sont en petit nombre dans les parois alvéolaires.

Allant de pair avec cette prolifération des élé-

ments conjonctifs, il existe une dilatation des capillaires et une multiplication de néo-vaisseaux.

Les cellules du revêtement alvéolaire ont subi une métaplasie cubique ou cylindrique de même que les cellules des bronchioles. Quelquefois, elles prennent un aspect presque glandulaire.

Ces modifications sont le témoin d'un trouble sévère de la ventilation de même d'ailleurs que l'hypertrophie du réseau musculaire lisse des bronchioles parfois rencontrée.

De plus, une membrane hyaline tapisse les alvéoles les quatre observations de HAMMAN et RICH la mentionnent et depuis beaucoup d'autres ; cependant, pour certains elle serait inconstante.

Un exsudat intra-alvéolaire est présent et contient de la fibrine, des mononucléaires, quelques macrophages inconstamment, des cellules alvéolaires desquamées, le plus souvent des hématies.

Les vaisseaux subissent eux aussi une petite modification. Les artérioles voient parfois leur intima et même leur média augmentées de volume.

On conçoit dès lors que ces transformations de la paroi alvéolaire réalisent un véritable bloc alvéolo-capillaire au passage de l'oxygène à travers la membrane alvéolo-capillaire. Cette réduction de la diffusion de l'oxygène n'atteint pas le gaz carbonique, de 20 fois plus diffusible.

L'élasticité du poumon se trouvant diminuée par la tendance sclérogène de l'infiltration interstitielle, les muscles respiratoires sont obligés de créer une dépression négative plus forte pour permettre une ventilation suffisante. Il en résulte pour chaque mouvement respiratoire un travail supérieur à la normale, d'où hyperventilation et fatigue respiratoire.

La consommation d'oxygène est augmentée, ce qui aggrave encore la désaturation d'oxygène.

Evidemment, ceci ne va pas sans un retentissement dans la circulation sanguine. Le débit pulmonaire est augmenté et finalement apparaît une hypertension pulmonaire qui engendre enfin une insuffisance ventriculaire droite.

TRAITEMENT

Le traitement actuel est essentiellement à base de corticoïdes : Cortancyl, Cortisone, A.C.T.H. à continuer indéfiniment sans aller en deçà d'un certain seuil.

Il est à instituer le plus précocément possible. En effet, à un stade trop tardif, il y a peu d'espoir d'amélioration. Les résultats sont encore moins probants chez l'enfant que chez l'adulte où ils sont cependant très irréguliers.

Il est bon d'adjoindre à ce traitement par les corticoïdes un traitement par antibiotiques pour éviter les surinfections, antibiotiques à large spectre de préférence.

L'oxygénothérapie est évidemment à adjoindre en cas de besoin et lors des accès de même qu'en cas de retentissement cardiaque droit, les diurétiques, les digitaliques la théophilline.

Voilà le tableau type du Syndrome d'HAMMAN - RICH tel qu'il fut décrit tout au long de la littérature depuis 1944 et tel qu'il se présente actuellement. Il nous a été donné d'observer dernièrement un cas d'HAMMAN-RICH vérifié histologiquement post-mortem chez une petite fille de 6 ans.

- IV -

OBSERVATION

Martine L..., née le 2 Septembre 1951 est hospitalisée à l'Hôpital de TROYES pour la première fois le 31 juillet 1957 pour une image pulmonaire suspecte et dyspnée asthmatiforme.

C'est une 4ème enfant née au terme d'une grossesse normale. Elle est née étonnée et a été ranimée. Son poids de naissance est de 3,050 kg.

Son développement psycho-moteur est normal mais sa croissance pondérale est lente.

A la 13ème semaine, elle pèse 4,640 kg; au 10ème mois 6,420 kg; au 12ème mois 7,530 kg.

Aucun antécédent héréditaire ni collatéral n'est retrouvé. Les parents et les frères et soeurs sont en bonne santé ; on ne signale aucun antécédent pathologique chez cette enfant jusqu'à l'âge de six semaines.

En Octobre 1951, en effet, survient une coqueluche très importante, dit la mère, qui, cependant ne semble pas avoir été compliquée dans l'immédiat, mais néanmoins entraîne comme séquelles une toux quinteuse prolongée, sans dyspnée, pour laquelle l'enfant reçoit un traitement par gardénal.

En Décembre 1953, à l'âge de 2 ans, l'enfant fait une rougeole qui est suivie d'une otite en janvier et d'une infection respiratoire aiguë, étiquetée "brôncho-pneumonie" et traitée par : Pénicilline-Bronchocilline-Coramine Solucamphre-Camphopneumine.

A la suite de cette rougeole la mère remarque que la fillette a peu d'appétit, qu'elle s'essouffle en courant et jouant. De plus, elle tousse tous les hivers et il lui arrive de rejeter des crachats muco-purulents. Ces signes s'accentuent pendant les années qui précèdent son admission.

- La dyspnée va devenir permanente, exagérée par un effort de plus en plus minime.

- Une cyanose paroxystique apparaît à l'effort, au rire, à la toux. Celle-ci survient par accès, par quintes, très pénibles et très longues, particulièrement marquées l'hiver de même que l'expectoration matinale.

L'enfant est apyrétique, sauf au cours de quelques épisodes de surinfection en hiver.

La cuti est négative.

A l'entrée :

L'examen révèle chez une enfant de six ans, un retard pondéral et statural très important : 99 cm pour un poids de 12,250 kg (la moyenne à cet âge est de 1,07 m et 19 kg). L'état général est médiocre.

A l'inspection : on constate une dyspnée à rythme respiratoire rapide et un tirage sus et sous-sternal permanent :

- une déformation du thorax réalisant le thorax "en carène",
- un hippocratisme digital très marqué, noté par la mère depuis trois mois environ.

L'enfant est tellement dyspnéique qu'elle adopte de préférence la position assise même pour dormir.

La percussion et l'auscultation pulmonaires ne révèlent rien d'anormal. L'expectoration à ce moment est nulle.

Le foie n'est pas perçu ni la rate. Il n'y a pas de ganglions.

Les radiographies pulmonaires révèlent :

- . un pincement des espaces intercostaux des deux côtés,
- . une accentuation de la trame broncho-pulmonaire.
- . des opacités floues le long du bord droit du coeur plus discrètes à gauche qu'à droite.

Le coeur est de morphologie normale.

Une série d'examens complémentaires est pratiquée. Un hémogramme révèle une légère leucocytose - les chiffres sont donnés au tableau ci-joint-

La cuti est négative.

L'électro-cardiogramme montre :

- . une onde R augmentée
- . une onde T négative dans les précordiales

VI à V4 : signes de 'strain' du ventricule droit.

Les radiographies du squelette et des sinus, les tomographies pulmonaires sont normales.

Le fond d'oeil est normal.

Un test à la sueur est pratiqué : 35 meq.

Quant aux épreuves fonctionnelles, la spirométrie montre une consommation d'oxygène normale, bien qu'il

y ait une ventilation presque doublée comparativement aux spirogrammes d'enfants normaux de cet âge. La ventilation en oxygène pur ne modifie ni la cyanose, ni l'hyperventilation.

Une bronchographie lipiodolée a été tentée par deux fois mais l'examen a été tout à fait insuffisant, l'enfant présentant des quintes de toux incessantes obligeant à donner de l'oxygène car la cyanose était très marquée. Le seul territoire injecté fut celui de la lobaire supérieure qui ne présentait pas d'anomalie.

Aucun de ces examens n'apporte d'élément décisif au diagnostic.

Dans les mois qui suivent, l'enfant continue à présenter des accès paroxystiques de dyspnée, survenant sans cause déclenchante, précédées de toux, durant de quelques minutes à un quart d'heure, et caractérisées par une polypnée importante et une cyanose, qui disparaît rapidement lorsque l'enfant est mise sous oxygène. Ces crises sont fréquemment nocturnes et semblent avoir augmenté de fréquence.

Le 23 Octobre 1957, l'enfant présente une syncope dans la soirée et deux "rejets de sang" qui semblent être des hémoptysies (elle aurait d'ailleurs déjà présenté cela avant son entrée à l'hôpital de Troyes, après une quinte de toux). Elle est mise sous oxygène en permanence mais demeure très fatiguée, se cyanosant fréquemment avec des paroxysmes au cours d'accès de toux. Il existe une polypnée à 70 respirations par minute, un tirage sus et sous-sternal très marqué.

La température est à 39°. L'auscultation est normale à ce moment ; les radiographies pulmonaires ne montrent pas de foyers mais une extension des opacités par rapport aux clichés antérieurs.

Quelques jours plus tard, apparaissent des râles expiratoires secs au niveau de la base droite.

L'enfant a reçu un traitement antibiotique et digitalique et le 28 Octobre, la température est redevenue normale.

Une réaction de HIRST est demandée pendant cette période ; la réaction est positive en grippe A et négative en grippe B.

Une numération formule faite le 25-10-57 objective une remontée de la leucocytose qui de 9.800 le 14 est remontée à 22.000 dont 89% de polynucléaires neutrophiles.

Au mois de Novembre 1957, l'état de l'enfant est stationnaire ; elle présente une ou deux crises quotidiennes de cyanose paroxystique cédant à l'oxygène. Entre les crises elle demeure un peu dyspnéique et cyanosée.

Sur les radiographies, on note un médiastin élargi, des opacités hilaires hilo-phréniques et sous-claviculaires bilatérales.

En décembre 1957, elle fait un séjour bref à Lariboisière dans le service du Professeur SOULIE pour un bilan cardio-vasculaire, dans le but d'éliminer une malformation cardiaque, mais le cathétérisme ne montre aucune anomalie cardio-vasculaire et on conclut à une maladie pulmonaire autonome.

Au mois de Janvier 1958, l'état de l'enfant est changé avec crises de cyanose quotidiennes. C'est une enfant maigre, en mauvais état général. Le foie est un peu augmenté de volume (2 travers de doigt). L'hippocratisme digital est très accentué avec une légère cyanose des ongles.

L'auscultation pulmonaire découvre quelques râles bulleux prédominant dans l'hémithorax droit.

Une cinédensigraphie pratiquée le 31-1-58 est en

faveur d'une hypertension pulmonaire primitive.

Le 31 janvier 1958, on entreprend un traitement par le CORTANCYL à raison de 10 mg/jour, puis à partir du 16 février, de 12 mg/jour.

On note une nette amélioration de l'état général quinze jours après le début du traitement, une diminution très importante des crises tant en fréquence qu'en intensité, puis leur disparition. L'enfant n'est plus dyspnéique, mais demeure polypnéique. Par contre, on ne note aucune modification des images radiologiques.

Au mois d'Avril, deux mois après le début du traitement par le Cortancyl, l'amélioration persiste. L'état de l'enfant paraît stabilisé. Les signes radiologiques sont cependant toujours identiques.

L'auscultation est normale. La prise de poids est très modérée.

Malgré l'amélioration de l'état général et la disparition des accès paroxystiques, on est frappé par la persistance de la polypnée qui s'accroît de façon évidente et importante au moindre effort, au moindre mouvement, au rire et l'enfant est prise alors de dyspnée accompagnée de secousses de toux.

La relativité de ce "mieux" est rendue encore plus évidente par la reprise transitoire des crises de cyanose le 16 Avril 1958, reprise qui dure quelques jours accompagnée d'un fébricule léger et probablement due à une surinfection comme en témoigne la formule sanguine montrant 31.000 leucocytes.

Quelques semaines après, l'état étant stabilisé, l'enfant est rendue à sa famille. Son traitement au Cortancyl sera continué chez elle et elle sera revue en consultation.

Les premiers mois se passent bien. L'enfant est en bon état. On est frappé par sa transformation générale qui persiste. Elle est revue en Juin 1958 :

- l'examen clinique des poumons est normal ,
- le coeur révèle un éclat sec des 2 bruits,
- les clichés radiologiques sont toujours identiques,
- l'électrocardiogramme montre l'apparition d'une grande onde S en V6 .

En Septembre 1958, elle prend 5 mg de Cortancyl par jour et de l'extencilline. La dyspnée a tendance à augmenter par temps humide et brouillard. Elle a bon aspect malgré des lèvres un peu cyanosées. Elle mange et joue normalement. Les clichés sont toujours inchangés. Pendant les mois d'été, elle n'a aucune poussée aiguë. En Octobre elle fait à nouveau un petit épisode infectieux avec toux nocturne et coryza. On augmente le Cortancyl à 10 mg.

En 1959, une grippe survient en janvier qui nécessite l'augmentation du Cortancyl à 20 mg pendant quelque temps. Puis une amélioration s'ensuit à nouveau. L'enfant mène une vie normale pendant toute l'année, va à l'école mais est parfois dyspnéique à l'effort et tousse lorsqu'elle rit trop fort. Elle a bon appétit.

Des radiographies faites en Avril montrent les images les plus nettes depuis le début de la maladie : les plages d'opacités péri et sus-hilaires sont très développées. Le syndrome dyspnéique est discret : 46 respirations à la minute, il existe un léger tirage sus-sternal et sus-claviculaire.

Un nouvel électro-cardiogramme fait en Juillet 1960 révèle des signes toujours discrets de surcharge droite : élévation de l'onde P en DI D2. En VI une onde P diphasique. L'onde S signalée précédemment a un peu

diminué. L'onde T est toujours négative en V2 mais positive dans les dernières précordiales V3 V4 V5 V6.

En Novembre 1960, brutalement, l'état de l'enfant devient alarmant en quelques heures avec recrudescence de tous les signes : dyspnée, toux, cyanose. Un traitement par diurétiques, digitale, coramine fait par le Médecin de famille donne une amélioration fugace, mais bientôt, l'état redevient critique avec polypnée intense, cyanose extraordinaire. L'enfant est alors amenée à l'Hôpital de Troyes dans un état très grave. L'examen pulmonaire montrait un foyer de râles fins à la base droite et une tachycardie à 100.

Elle est aussitôt soumise à un traitement par oxygénothérapie constante perfusion d'antibiotiques : pénicilline : I.M et d'Hydrocortisone : 100 mg, Digitaline : 10 gouttes.

Un hémogramme fait le 24 révèle une polyglobulie à plus de 6 millions et une forte leucocytose.

Les jours suivants, elle va mieux ; on reprend le traitement par Cortancyl : 25 mg par jour, mais l'oxygène est nécessaire de façon constante. Sortie de la tente en quelques minutes, l'enfant asphyxie.

Un électrocardiogramme est fait le 2.12.1960 qui montre : une surélévation de P en VI V2 V3 un P négatif en AVP une onde T négative en V3 V4 ; en V5, une inégalité des ondes S et R.

Le 24.12.1960, subitement, l'enfant présente une tachycardie à plus de 150 et meurt en quelques heures dans un tableau d'insuffisance cardiaque aiguë.

Telle est l'histoire clinique de cette petite malade qui évolua en 7 ans. Voici un classement des divers examens complémentaires réalisés pendant les années d'hospitalisation.

Hémogrammes	2.8.1957	13.8.1957	21.8.1957	16.9.1957	14.10.1957	25.10.1957
Hématies	5.100.000	4.480.000	4.650.000	4.000.000	4.380.000	4.200.000
Hémoglobine	110	80	85	75	80	70
Valeur globulaire	1,07	0,90	0,90	0,94	0,91	0,83
Leucocytes	16.000	17.800	16.200	14.000	9.800	22.000
Poly-neutro.	55%	39%	46%	68%	53%	89%
Poly.éosino.	4%	2%	2%	3%	11%	
Petits lympho	28%	41	38	24	22	4
Grands lympho.	10%	9	10	10	9	5
Monocytes	3%	9	4	5	5	2

Hémogrammes	3.12.1957	13.1.1958	10.3.1958	18.4.1958	21.11.1960
Hématies	4.440.000	6.000.000	4.800.000	5.060.000	6.670.000
Hémoglobine	90	90	90	110	+ de 140
Valeur globul.		0,91			
Leucocytes	16.000	16.600	27.000	31.000	34.200
Poly.neutro.	85	59	67	67	85
Poly. éosino.	4	7	2	2	1
Petits lympho.		25	16	16	4
Grands lympho.	6	8	11	11	7
Monocytes	5	1	4	2	3
Plasmocytes				2	

- Vitesse de sédimentation (23.4.1958)

1^{ère} heure : 2 mm

2^{ème} heure : 8 mm

- Réaction de Hirst (5.11.1957)

grippe A : +

grippe B : -

- Protidogramme (26.9.1957)

- Protides totaux : 79,50

- Albumine : 48,50

- Globuline : 31

: 8

: 11,6

: 11,4

- Ionogrammes (13.1.1958)

- pH : 7,39

- CO₃H : 31

- CO₃H₂ : 1,6

- Acide acétyl-acétique : 0

- Cl : 102

- Protides : 71,50

- Na : 134

- K : 4,1

(7.7.1960)

- pH : 7,35

- CO₃H : 25,20

- CO₃H₂ : 1,40

- Acide acétyl-acétique : 0

- Cl : 107

- Protides : 71

- Na : 138

- K : 4,2

(13.12.1960)

- Na : 137

- K : 3,55

- Hématocrite (21.1.1958) : 46%
- Calcémie (5.8.1957) : 92 mg
- Dosage du fer sérique (14.1.1958)
 - pour 100 cm³ de sérum : 46
 - capacité virtuelle de fixation du fer : 250
 - capacité totale de fixation : 296
 - Rapport : $\frac{F.S.}{C.T.} = 0,2$ (N. 0,2 à 0,6)
 - 14.3.1958 : 105 mg
 - 10.5.1958 : 140 mg (valeur normale) 95 ± 30
- Etude de l'Hémoglobine (18.1.1958)
 - Recherche de l'hémoglobine foetale :
taux d'hémoglobine alcalino-résistante : 2%
 - Electrophorèse sur papier : migration semblable à celle de l'hémoglobine adulte.
 - Dosage de l'hémoglobine : 15,3 pour 100 cm³ de sang.
- Test à la sueur : 125 de chlore soit 35 meq
- Examens radiologiques :
 - Radiographies des sinus (13.8.1957) : normales
 - Radiographies du squelette (29.8.1957) : normales
 - Tomographies pulmonaires (29.8.1957) : normales
 - Tomographies du médiastin (16.1.1958) : élargissement des ombres hilaires polycycliques à gauche - pas de déformation de l'arbre bronchique.
- Fond d'oeil :
 - 14.8.1957 : normal
 - 14.10.1957 : papilles normales ; légère dilatation veineuse.

- Cathétérisme cardiaque (3.12.1957)

Trajet du cathéter : V.C.S. - O.D. - V.D. - A.P.

Pressions

Oxygène

O.D. : 2/0₋₃

V.C.S. : 13,1

V.D. : 30/+1

O.D. : 12,5

A.P. : 30/15 (20)

V.D. : 11,7

Capillaires pulmonaires 3 A.P. : 12,2

Conclusions :

Pas de shunt. Pressions à la limite supérieure de la normale ; grosse influence des mouvements respiratoires sur les pressions des cavités droites. Cependant saturation périphérique à 72 %.

Epreuves fonctionnelles :

A - Spirométrie : ventilation de repos

- 19.8.1957 :

	<u>en air</u>	<u>en oxygène pur</u>
- volume courant	0,145	0,145
- fréquence en 1 minute	48	48
- ventilation minute	7 litres	7 litres
- équivalent respiratoire		29
- consommation d'oxygène par minute :	0,240	

Ventilation presque doublée comparativement aux quelques spirogrammes d'enfants normaux à cet âge. La ventilation en oxygène pur ne modifie ni la cyanose, ni l'hyperventilation.

- 5.8.1957 :

	<u>en air</u>	<u>en oxygène pur</u>
- consommation d'oxygène	0, 157 l/m	0, 157/m
- Ventilation à la fréquence de 66/m	8, 6/m	8, 6/m
- Equivalent respiratoire	55	46

(nombre de litres d'air ventilés pour 1 l. d'oxygène absorbé).

B - Cinédensigraphie (31.1.1958)

Au niveau des poumons, battements vasculaires faibles sauf à la base gauche.

Au niveau des hiles, une disproportion entre le hile gauche normal et le hile droit battant peu.

Au niveau de l'artère pulmonaire, des battements normaux. On peut envisager une hypertension pulmonaire primitive, étant donnée la diminution des battements artériolaires.

Examens macroscopique : Nécropsie

Poumons : pas d'épanchement pleural. Les poumons se détachent bien de la plèvre pariétale. Leur couleur est violet noir et la consistance de la majeure partie du tissu pulmonaire - surtout le poumon gauche - est d'une dureté presque ligneuse. Ils ont un aspect très dense et hépatisé. Ils plongent dans l'eau.

A la coupe : aspect non homogène avec des zones blanchâtres encerclant de petites zones rouges violacées et par places des bulles dont la dimension n'excède pas celle d'un petit pois.

Les zones blanchâtres dures à la coupe sont prédominantes. En certains points, la coupe retrouve de petits

conduits peut-être bronchiques dont la paroi est très épaisse. Nulle part il n'existe d'image de suppuration. Les ramifications des grosses bronches examinées semblent normales. De même il n'a pas été noté macroscopiquement d'anomalies vasculaires. Nulle part, il n'y a de bulles sous-pleurales dans les fragments examinés.

- Plèvre : parfaitement lisse et saine. La fine lobulation corticale pulmonaire ayant disparu.
- Coeur : d'apparence normale. Il n'y a pas d'épanchement péricardique.
- Foie : très congestif.
- Rate : d'aspect normal.
- Reins : très congestifs.
- Surrénales : d'apparence normale. Pas d'autre anomalie à la vérification.

Etude microscopique (Docteur WATCHI)

L'étude des coupes faites à différents niveaux des lobes pulmonaires objective un bouleversement complet de l'image pulmonaire. Une fibrose interstitielle diffuse et massive épaissit les parois alvéolaires, étouffe et réduit leur lumière.

Les alvéoles, très diminuées en nombre sont d'aspect très anormal. Dans le tissu fibreux, la prolifération des capillaires réalise l'aspect dit de "fibro-réticulo-angiomatose interstitielle."

De vastes régions du parenchyme et surtout au niveau des grosses bronches sont occupées par cette prolifération conjonctivo-vasculaire.

Par places, le tissu conjonctif est parsemé de bulles de volume irrégulier. Ces bulles sont occupées par

une substance grenue, chromophobe, ne prenant pas ou très peu le Schiff. Leur paroi est faite d'une condensation du tissu collagène.

C'est surtout loin des gros troncs broncho-vasculaires, dans les régions sous-corticales que la structure alvéolaire est reconnaissable.

L'analyse des lésions montre :

1 - Un épaississement diffus des parois alvéolaires réalise l'anomalie dominante. Aucune n'est épargnée. L'épaississement des parois est le fait d'une prolifération conjonctive dont l'agencement est particulier.

a - En bordure de l'alvéole, une couche éosinophile sans structure à l'hématéine éosine, réalise un aspect de "membrane hyaline".

Cette membrane hyaline tapisse rarement toute la paroi alvéolaire, en général, elle est segmentaire. On la trouve surtout dans les régions où la structure alvéolaire est relativement respectée.

Elle se colore en bleu au trichrome de Masson, à l'azo-carmin, elle prend le vert lumière, discrètement le Schiff.

Elle contient des fibres prenant intensément ou discrètement les colorants de la réticuline et qui sont tassées parallèlement à la paroi ; de plus, on y trouve de rares fibrilles élastiques disposées de la même façon.

Cette membrane hyaline ne présente pas les caractères tinctoriaux de la fibrine au Mallory, ni les affinités de l'amyloïde à part une discrète métachromasie au vert d'iode. Elle ne contient ni fer, ni calcium. Elle ne se colore pas au bleu Alcian. Elle semble naître dans la paroi même de l'alvéole, sous la couche de revêtement des cellules alvéolaires. En effet,

si cette constatation est en général impossible, la membrane étant en contact direct avec la lumière, on retrouve par place cette substance hyaline entre un épithélium en métaplasie cubique et la paroi alvéolaire.

Le capillaire alvéolaire apparaît dans de tels cas en dehors et au contact de la membrane hyaline, jamais entre épithélium et hyaline. Le diamètre du capillaire englobé dans la hyaline est normal, peut-être même réduit.

Cette image suggère une hyalinisation de topographie inter-alvéolo-capillaire.

- b - En dehors de cette membrane hyaline, on trouve un tissu disposé en trousseaux parallèles à la lumière contenant quelques noyaux fusiformes ayant la même orientation.

Si la substance hyaline ne le borde pas en dedans, ce tissu est en contact direct avec la lumière. Rarement, il en est séparé par des cellules alvéolaires en métaplasie cubique. Ce tissu prend plus vivement les colorants du collagène, de plus on y retrouve de la réticuline, des fibres élastiques en plus grand nombre et plus épaisses, enfin des fibres nucléées à noyau allongé ; teintées en rouge au bleu Masson et à l'azo-carmin et qui semblent être musculaires lisses.

Ces trousseaux fibro-musculo-élastiques ne contiennent aucun vaisseau. Quand la membrane hyaline existe en dedans de ces trousseaux fibreux on n'y retrouve plus de lumière capillaire.

- c - En dehors des trousseaux fibreux enfin, un tissu conjonctivo-vasculaire lâche, oedémateux, parsemé de ci, de là, par quelques cellules rondes,

quelques plasmocytes. Rarement, on note quelques îlots définis lymphoplasmocytaires sans que leur répartition ait une topographie particulière.

La caractéristique essentielle de ce tissu est la prolifération quasi angiomateuse des capillaires. Ceux-ci sont béants, 10 à 30 fois plus volumineux qu'un capillaire alvéolaire normal. L'épaisseur de leur paroi est en rapport avec leur calibre et non le fait d'un épaissement anormal.

Ce tissu conjunctivo-vasculaire forme l'axe de la paroi alvéolaire. Parfois, l'alvéole adjacente ne présente pas d'altération notable, ou bien une membrane hyaline ou déjà les trousseaux conjunctifs avasculaires. Notons toutefois que souvent sur les coupes, la paroi alvéolaire est faite exclusivement d'un trousseau conjunctif avasculaire bordé de part et d'autre par des lumières alvéolaires. Il n'existe ni fer ni calcium dans la paroi alvéolaire.

2 - La lumière alvéolaire est parfois tapissée par des cellules cubiques, parfois celles-ci sont muco-sécrétantes surtout près des hiles. Ailleurs, il n'y a pas de revêtement cellulaire et c'est la membrane hyaline ou le trousseau fibreux collagène qui borde l'alvéole. Celle-ci est soit vide, soit occupée par des cellules métaplasiques desquamées, ou des histiocytes plus ou moins vacuolisés à cytoplasme spumeux, parfois chargé de pigments ferriques.

Il existe quelques plasmodes pluri-nuclées dans l'alvéole, certains d'entre eux sont emprisonnés dans le tissu interstitiel et semblent alors le dernier vestige de la lumière alvéolaire. On constate en effet de nombreuses images de transition.

Dans quelques territoires, il existe une alvéolite hémorragique ou oedémateuse .

3 - Les artères et les veines :

- Artérioles et veinules, mise à part leur prolifération excessive ne présentent pas d'altération pariétale. Il n'y a ni hyalinisation ni dépôt de fibrinoïde.

- Les vaisseaux de plus gros calibre nous paraissent normaux.

4 - Les bronches :

- Les bronches de petit calibre sont souvent en voie de destruction englobées par le processus conjonctif. Leur lumière est encombrée dans bien des cas par des cellules épithéliales plus ou moins altérées parfois par du mucus.

- Les grosses bronches ont un épithélium en métaplasie mucipare. Leurs glandes sont hyperplasiques et hypercriniques. L'hyperplasie musculaire est très discrète, les fibres élastiques normales.

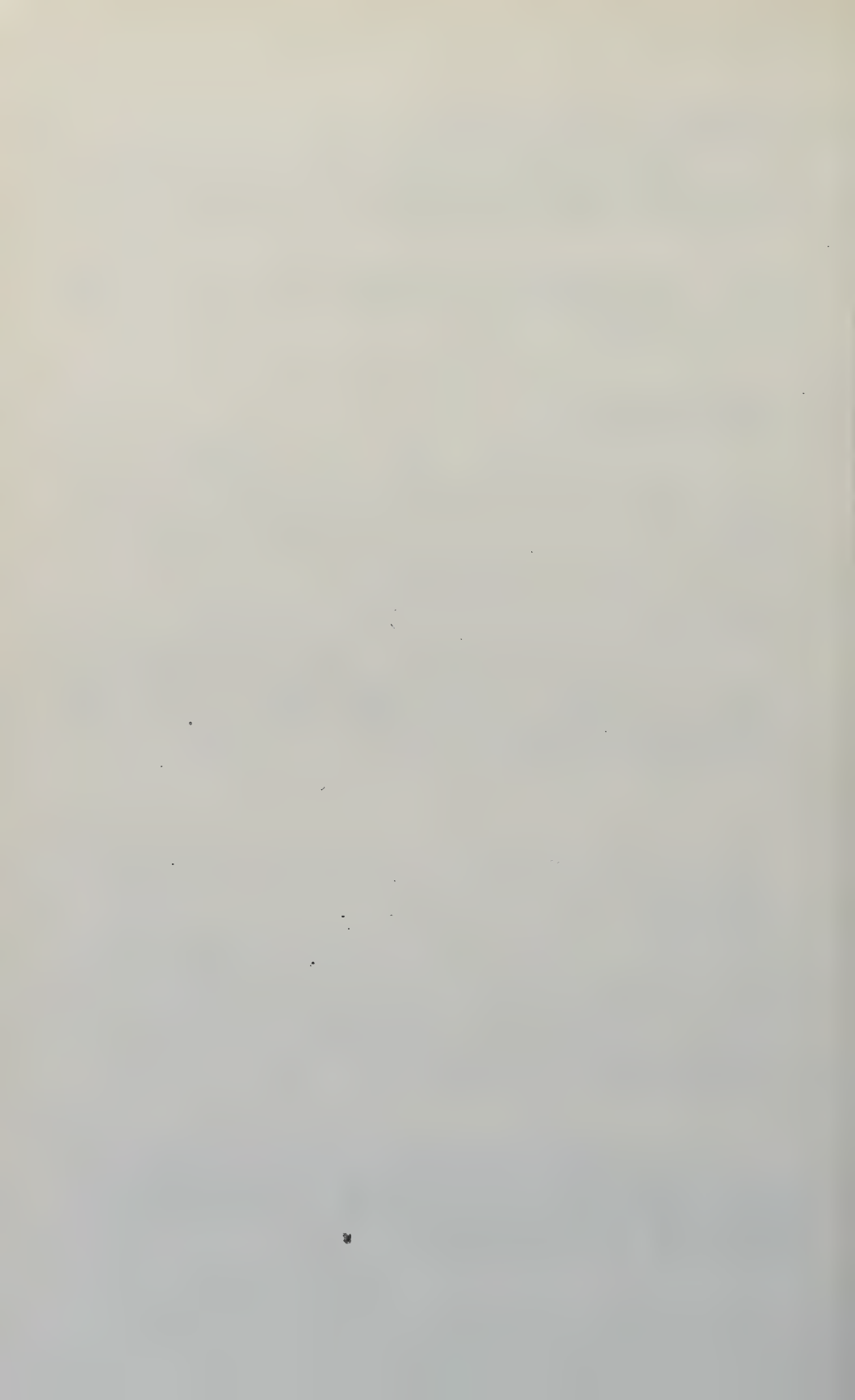
- Les autres organes :

Le foie est le siège d'une congestion avec dilatation des travées ; il existe une hyperplasie kuppferienne, mais ni fibrose, ni stéatose ; les hépatocytes sont normaux.

Les ganglions médiastinaux sont très congestifs

La rate, le pancréas, le myocarde sont dans les limites histologiques de la normale.

En conclusion, fibrose interstitielle diffusée à tout le parenchyme pulmonaire sans aucune lésion évoquant une étiologie particulière, compatible avec le diagnostic de Syndrome de HAMMAN-RICH.



- V -

COMMENTAIRES

(Cliniques, biologiques, radiologiques, physiologiques, anatomiques, étiologiques et thérapeutiques).

1 - COMMENTAIRES CLINIQUES

L'observation de notre malade entre dans le cadre des fibroses diffuses interstitielles primitives du type décrit par HAMMAN-RICH dont elle représente une forme chronique, puisque la mort survient 7 ans après le début de la maladie. C'est là le premier intérêt de ce cas dont il semble bien que c'est une des évolutions les plus longues, sinon la plus longue rapportée jusqu'à chez l'enfant.

Une évolution aussi longue est rare, même chez l'adulte ; d'après KOURILSKY, la plupart des cas évolue entre 1 et 3 ans.

Cependant, GOLDEN et TULLIS, en 1949, rapportent un cas ayant évolué pendant 6 à 7 ans, dont d'ailleurs le tableau ne rappelait que de loin les observations d'HAMMAN-RICH.

CALLAHAN remarque que les formes chroniques ne sont pas rares et mentionne une évolution de 7 ans.

VANEK parle de formes allant de 2 à 9 ans.

WILDBERGER et BARCLAY en 1955 citent le cas d'un homme dont l'évolution se prolongea plus de 9 ans.

Puis en 1957, WALFORD et KAPLAN nous rapportent 2 cas de 6 et 7 ans.

C'est là toutes les formes chroniques retrouvées dans la littérature et il s'agit toujours d'adultes.

Notre observation concernait une enfant dont les premiers symptômes ont débuté à l'âge de 2 ans.

Il n'est pas possible de dire actuellement, vu le petit nombre de cas infantiles s'il existe un âge prédominant. En tout cas, l'on peut signaler que sur 25 enfants étudiés dans la littérature, 12 avaient moins de 10 ans et nous n'avons pas retrouvé de cas au-dessus de 13 ans (Celui de CROSS de 15 ans étant tout à fait discutable).

D'après HEMPEL et LAMY, il n'existerait pas de prédisposition liée au sexe chez l'enfant, alors que chez l'adulte, il y aurait en faveur de l'homme une légère tendance : 55%.

Cependant, est-ce encore un hasard ? sur 25 cas tirés de la littérature en comptant notre observation, on note 19 filles et 6 garçons.

L'étude des antécédents dans notre cas montre une coqueluche à 6 mois puis une rougeole suivie d'une infection respiratoire aiguë mal définie à dater de laquelle évoluèrent les premiers symptômes de la maladie.

Cette affection respiratoire est-elle le point initial de départ de la maladie ou bien est-elle un facteur la favorisant, nous ne sommes pas en mesure de répondre à la question. Mais il est certain que, dans la littérature, il y a un certain nombre de malades tant enfants qu'adultes qui ont présenté dans leurs antécédents souvent immédiats, une affection respiratoire aiguë, soit bronchite, soit pneumonie, soit pleurésie et l'on conçoit dès lors que certains

auteurs tels GOLDEN, TULLIS, POKORNY, HELLWIG, AUERBACH, RUBIN et LUBLINER aient bâti sur ce fait une théorie étiologique qui prend comme origine de la fibrose d'HAMMAN-RICH la non-résolution d'une pneumonie interstitielle aiguë et l'organisation de cette pneumopathie. Cependant, certaines malades n'ont aucun antécédent respiratoire.

KOURILSKY trouve chez les adultes 63% de sujets sans aucun antécédent.

Nous notons plusieurs fois chez l'enfant la coqueluche et la rougeole. A plusieurs reprises, c'est d'ailleurs soit avant l'éruption soit au décours d'une rougeole, ainsi que l'avait remarqué J. MARIE, que les premiers symptômes débutaient. Avait-elle joué un rôle aggravant ou déterminant ?

Soulignons aussi chez les adultes la rencontre assez fréquente de rhumatismes aigus ou chroniques dans les antécédents et quelques cas d'allergie.

Martine L... n'avait aucun antécédent héréditaire ou collatéral. Ses parents étaient en bonne santé ainsi que ses trois frères et soeurs. Mais il n'en est pas toujours ainsi parmi les cas relevés dans la littérature et nous retrouvons la notion de cas familiaux.

Cette notion a déjà été soulignée par divers auteurs tels que PEABODY, SCHECHTER, MACMILLAN qui avaient décrit des syndromes d'HAMMAN-RICH chez des frères et soeurs, parfois jumeaux ou jumelles.

Dans l'observation de BAAR et BRAID, il est signalé que tout l'entourage de l'enfant toussait, sans autre précision.

Mais c'est à DONOHUE en 1959 que revient le mérite d'avoir fait des études poussées de ces cas familiaux. Il retrouve 3 familles dont il fait des tableaux dé-

taillés. Effectivement, dans la descendance comme chez les collatéraux, on note souvent plusieurs cas d'HAMMAN-RICH. Sur 97 cas étudiés par DONOHUE 23 sont familiaux et il remarque qu'en général les antécédents familiaux ne sont guère fouillés, ce qui restreint l'étude. Ces constatations l'amènent à penser que dans 25% des cas, le Syndrome d'HAMMAN-RICH doit être le résultat d'un défaut congénital d'épithélialisation des alvéoles qui est héréditaire. Cette explication est peut être hâtive, mais le fait de l'existence de cas familiaux est intéressant ; KOURILSKY et LAMY récemment reprennent cette idée.

Le mode de début de la maladie mérite d'être discuté à plusieurs points de vue.

Dans notre observation, les troubles ont commencé au décours d'une infection respiratoire aiguë, mais ces signes ont été ensuite assez progressifs, entrecoupés d'accès aigus qu'on retrouve dans nombre d'observations.

Selon KOURILSKY, le mode de début brusque existe dans 1/4 des cas alors que dans 71%, il est progressif, la forme aiguë se retrouvant toujours chez de jeunes sujets.

De toutes façons, la dyspnée est un signe qui ne manque jamais. Elle existe très tôt chez Martine L...

RUBIN et LUBLINER mettent l'accent sur le fait que plus la maladie est chronique, plus progressive est la dyspnée, qui s'accompagne alors de toux et d'expectoration; ce fait est vérifié chez notre malade, alors que dans les débuts aigus, la dyspnée apparaît d'emblée très importante donnant lieu aussitôt à une orthopnée et à une défaillance cardiaque.

HEMPEL insiste sur le début insidieux de ce symptôme tant que l'on est dans la phase compensée. Puis survient la phase décompensée et c'est à ce moment qu'apparaissent dyspnée et cyanose.

- La cyanose relativement précoce dans notre observation est en fait assez constante dans tous les cas, mais ne ferait son apparition qu'à un stade déjà avancé. Elle s'accroît à l'effort, étant peu importante au repos, puis devient permanente.

Quelques observations ne la signalent pas, en particulier le 2^o cas de GRANT (1956).

- La toux existe dans toutes les observations avec les caractères déjà étudiés plus haut : brève sèche, quinteuse. C'est en général avec la dyspnée le 1^o symptôme.

Pour Martine L..., après sa coqueluche contractée à l'âge de sept mois il semble avoir existé, très longtemps après, des épisodes de toux quinteuse calmée par le gardénal.

- L'expectoration, chez elle, était muco-purulente. C'est assez habituel dans les observations encore que chez l'enfant, elle n'est pas toujours retrouvée ; elle peut être aussi muqueuse. Son étude dans les différents cas a été faite du point de vue bactériologique. La bacilloscopie est toujours négative, sauf pour une malade d'HAMMAN-RICH qui avait, outre sa fibrose, une caverne tuberculeuse. La flore bactérienne est généralement banale, dans deux observations on signale des éosinophiles.

- Les hémoptysies sont moins fréquentes. Dans notre observation, nous en avons retrouvé deux, l'une avant l'entrée de l'enfant à l'hôpital de Troyes, ayant été rapportée par la mère, l'autre lors de son séjour à Paris. C'est un fait inhabituel chez l'enfant, peu rapporté jusque-là.

BREZINA d'ailleurs nie leur existence chez l'enfant ; mais devant un si petit nombre de cas dans la littérature, comment être formel sur l'absence d'un symp-

tôme. LAMY l'a retrouvé une fois et souligne sa rareté.

Chez l'adulte ce signe est peu fréquent mais signalé. Ce sont parfois des crachats hémoptoïques (CROSS) ou bien des Hémoptysies de petite abondance (RUBIN et LUBLINER, KOURILSKY).

BROUET-CHRETIEN remarquent leur existence dans 1/4 des cas. Une seule fois dans la littérature, il est noté des hémoptysies fréquentes et d'assez grande abondance chez un malade d'ANDREWS chez lequel il fut découvert à l'autopsie une sténose des veines pulmonaires.

- L'hippocratisme digital était très accentué chez Martine L... aussi bien aux doigts qu'aux orteils. C'est un fait fréquent ; encore que parfois non mentionné.

Il n'est pas question dans notre observation de douleurs thoraciques. Nous n'avons retrouvé ce symptôme dans aucune observation d'enfant. BREZINA nie chez lui leur existence. Mais l'enfant peut-il définir cette gêne, cette sensation thoracique particulière retrouvée chez ces malades. Dans plusieurs cas d'adultes, il existe de vraies douleurs thoraciques, parfois violentes, qui sont interscapulaires ou postérieures et bilatérales : HAMMAN-RICH-WALFORD et KAPLAN-BROUET-CHRETIEN.

- Les signes généraux sont en général plus marquants chez l'enfant. Chez lui, en effet, le retentissement sur l'état général est important.

Martine L... a toujours été une enfant dont le poids et la taille étaient au-dessous de la normale et à 6 ans, elle mesurait 99 cm et pesait 12,250 kg. Elle présentait une inappétence marquée depuis très longtemps et une fatigue, signe sur lequel insiste LAMY chez le grand enfant. Chez le nourrisson il y a une cassure de la courbe pondérale.

Ces signes sont moins évidents chez l'adulte et moins remarquables, mais ils sont malgré tout signalés dans la plupart des observations.

- La fièvre n'existait dans notre cas qu'à l'occasion d'épisodes aigus de surinfection. C'est ce qui se passe dans les formes chroniques ou subaiguës alors que dans les formes aiguës, SORS la décrit oscillant autour de 40°. Elle est assez fréquemment élevée dans la période terminale.

- Le retentissement cardiaque n'est pas aussi marqué dans toutes les observations. Ici nous découvririons en janvier 1958, un foie légèrement débordant de 2 travers de doigts. Il n'y eut jamais d'oedème malléolaire. L'auscultation cardiaque était normale alors que cependant dès les premiers électrocardiogrammes, il semble bien qu'il existait des signes discrets d'un effort du ventricule droit, d'un "strain", d'un début de surcharge qui s'accroît peu à peu jusqu'au dernier électrocardiogramme.

L'exitus se fit d'ailleurs dans un tableau d'insuffisance cardiaque aiguë avec tachycardie à 150 qu'aucun traitement ne devait améliorer. Le tableau terminal d'I.V.D. se retrouve dans de nombreuses observations. Pour ne citer que les plus récentes, CHAPTAL, LAMY dont les malades présentaient aussi des accès de tachycardie à 130 et plus. Citons aussi le cas de BRADLEY dont les manifestations cardiaques apparurent dès le début de la maladie chez un enfant de 7 ans avec oedème malléolaire, gros foie, atteinte rénale surajoutée, augmentation de volume du coeur à la radio et gros signes électrocardiographiques droits et gauches. On s'orientait donc vers un diagnostic de maladie cardiaque lorsque la nécropsie et l'histologie révélèrent une fibrose diffuse interstitielle ; c'est le seul cas de la littérature où l'on retrouve une hypertrophie gauche associée aussi marquée et c'est aussi le seul cas où les signes de début sont des signes cardiaques. Dans toutes les autres observations, il n'est question que d'insuffisance ventriculaire droite terminale.

Dans un grand nombre de cas, l'auscultation révèle un souffle systolique ou même diastolique parfois. Les signes périphériques sont loin d'être toujours retrouvés, mais il semble que l'électrocardiogramme est très souvent perturbé, à des degrés divers.

L'examen pulmonaire révélait chez notre malade : à l'inspection une déformation du thorax très importante avec aspect en carène. Ce fait a assez peu attiré l'attention chez les auteurs français et étrangers qui le signalaient rarement.

- La percussion était normale.

- L'auscultation fut muette la plupart du temps hormis au décours d'un accès aigu où il était possible d'entendre des râles bulleux et peu de temps avant la mort.

La percussion en principe n'est pas modifiée mis à part quelques cas qui présentaient un épanchement liquidien, tels les malades d'HAMMAN-RICH dont l'un développa un épanchement juste après une poussée aiguë et le malade de BRADLEY.

L'auscultation révèle le plus souvent des râles crépitants ou sous-crépitanants et des râles de bronchite aux deux bases. HAMMAN-RICH dans leurs quatre cas initiaux parlèrent de ces signes. Cependant, les jeunes malades de FEINERMANN n'avaient aucun signe ni de percussion ni d'auscultation.

2 - COMMENTAIRES RADIOLOGIQUES

L'aspect radiologique chez Martine L... révélait en 1957, soit 4 ans environ après le début de l'affection une accentuation de la trame avec des opacités floues le long du bord droit du coeur plus discrètes à gauche.

Le coeur était de morphologie normale.

Quelques mois plus tard, on notait un élargissement du médiastin et des opacités hilaires et sous-cla-

viculaires bilatérales. En Janvier 1958, les images radiologiques sont inchangées.

En avril 1959, les plages d'opacités péri et sub-hilaires sont très développées et ces clichés sont les plus marquants de toute la série. Cependant, à cette période, sous l'influence du Cortancyl, l'enfant va beaucoup mieux et a vu disparaître ses accès paroxystiques.

La dernière radiographie faite peu de temps avant la mort montre les mêmes images encore plus accentuées.

Nous avons déjà signalé précédemment les différents aspects radiologiques susceptibles d'être rencontrés. Insistons sur le fait que dans la littérature ce sont les opacités nodulaires et réticulaires qui sont le plus souvent décrites ; KOURILSKY retrouve des opacités nodulaires dans 18 observations, alors que les opacités réticulaires mal limitées imitant l'aspect des broncho-alvéolites banales n'existent que dans 6 observations et le 3^e type, l'infiltration massive dans 3.

De toutes façons, l'atteinte bilatérale est retrouvée dans tous les cas, avec parfois prédominance d'un côté, comme c'est le cas pour BAAR et BRAID, DIAMOND (côté droit). Chez notre malade, l'atteinte radiologique semblait plus discrète à gauche, ce qui d'ailleurs ne fut pas confirmé à l'autopsie.

De toutes manières, les auteurs s'accordent pour donner une topographie hilare et péri-hilaire de ces images partant plutôt des régions basales pour aller envahir les sommets, à l'exception de CHAPTAL qui ne note ces topographies hilaires et péri-hilaires qu'au stade ultime d'insuffisance ventriculaire droite.

KOURILSKY cependant insiste sur le fait que ces aspects ne sont pas rigoureux ainsi le cas de SILVER MANN qui se révélait radiologiquement par une accentuation des ombres broncho-vasculaires aux deux bases ; le cas de DACOSTA qui ne montre que de petites condensations micro-nodulaires dans les parties inférieures.

Signalons enfin qu'il peut, non seulement n'exister que cette discrétion des images pulmonaires contrastant parfois avec l'état clinique sérieux (CHAPTAL) mais encore qu'il arrive qu'il n'y ait aucun signe radiologique pendant la plupart de l'évolution, ainsi le cas de BRADLEY qui à aucun moment n'a montré d'image pulmonaire et celui de HEPPESTON où les opacités ne sont apparues que 48 heures avant la mort.

Si l'évolution radiologique n'est pas toujours parallèle à l'évolution clinique, elle suit néanmoins le cours des poussées aiguës ; les images en principe s'accroissent au fur et à mesure des accès et dès leur lendemain : ainsi le notent HAMMAN et RICH qui remarquent chez un de leurs malades après une poussée aiguë la progression rapide du processus radiologique prédominant d'un côté.

Chez notre malade, l'aspect retrouvé d'abord est une accentuation de la trame avec des opacités peu nombreuses.

Il semble en effet que cette trame soit l'une des premières modifications radiologiques suivies ensuite par l'apparition d'opacités de plus en plus nombreuses et de plus en plus diffuses.

Il faut noter que si, sous l'influence des corticoïdes et des antibiotiques, le tableau clinique s'améliore, ce qui n'est pas vrai dans tous les cas mais l'a été dans le nôtre, les images radiologiques ne vont pas de pair avec cette amélioration fonctionnelle clinique. En effet, ou bien les clichés restent identiques ou bien comme l'indique CHAPTAL - il y a une certaine régression, minime d'ailleurs des opacités nodulaires dites "congestives", mais il faut remarquer que les corticoïdes n'agissent pas du tout sur l'aspect dit en "trame" et les aspects réticulés et réticulo-granités. Dans notre cas, les images persistent inchangées et même s'accroissent à la phase terminale.

Il est à remarquer aussi, sur les clichés, l'augmentation de volume cardiaque surtout aux approches de

l'exitus, du coeur droit principalement.

Des faits assez inattendus ont été décrits en plus de ces lésions radiologiques essentielles, ce sont chez WHITE et CRAIGHEAD, des épisodes récurrents de pneumothorax spontanés à répétition (7 au total) et parfois des aspects de pachypleurite par atteinte pleurale surajoutée.

3 - COMMENTAIRES BIOLOGIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

La polyglobulie est assez fréquente, de même la leucocytose est surtout élevée lors des accès aigus, mais ce ne sont pas des signes constants. Notre malade eut à la fin de l'évolution une numération rouge à 6.670.000. Le reste du temps, elle était à 4.000.000 environ. La leucocytose était souvent oscillante entre la normale et des chiffres élevés lors des épisodes de surinfection ou des poussées.

Il est impossible de se faire une idée de la valeur de la Vitesse de Sédimentation qui est soit normale le plus souvent, soit un peu accélérée. Dans notre cas, elle était normale.

D'après KOURILSKY, sur 12 cas, on la trouverait 7 fois au-dessus de 20 mm pour la première heure.

La cuti-réaction était négative dans notre observation. Elle est très peu mentionnée dans la littérature.

Par contre, on retrouve assez souvent des α_2 globulines et des γ globulines augmentées. LAMY, CHAPTAL, HEMPEL, BREZINA le signalent. Chez notre patiente, elles étaient dans les limites de la normale.

- Les tests d'exploration fonctionnelle sont dans le syndrome d'HAMMAN-RICH très peu décrits dans la littérature, en particulier chez l'enfant et on ne les re-

trouve que dans un petit nombre de cas.

Martine L... a subi à 2 reprises des épreuves de ventilation. Les deux fois, la ventilation de l'enfant était nettement augmentée, presque doublée par rapport aux résultats des enfants de son âge. De plus, la ventilation en oxygène pur ne modifie ni la cyanose, ni l'hyperventilation.

La mesure des pressions cardio-pulmonaires par cathétérisme cardiaque était à la limite supérieure de la normale. Néanmoins les pressions des cavités droites subissaient une grosse influence des mouvements respiratoires. Ces résultats indiquent qu'il existait une maladie autonome pulmonaire et sont en faveur d'un HAMMAN-RICH.

Il faut noter que le jeune malade de BRADLEY avait subi un cathétérisme cardiaque qui avait donné les mêmes résultats.

L'hyperventilation au repos est encore plus fortement aggravée à l'effort. Cette hyperventilation est facilement compréhensible si l'on invoque pour l'expliquer ce que l'on a déjà appelé le "bloc alvéolo-capillaire" d'abord décrit et étudié par BALDWIN, COURNAN et RICHARDS en 1949.

Dans la littérature, certains auteurs, tels WEST s'attachèrent à démontrer que dans cette affection, il y avait une diminution de la diffusion alvéolo-capillaire et s'efforcent d'en révéler les conséquences.

La capacité diffusante des poumons est réduite pour deux raisons (AUSTRIAN - RUBIN et LUBLINER). L'oxygène est incapable de traverser une barrière épaissie. De plus, moins de sang arrive au contact de l'air alvéolaire du fait de la sclérose. La diminution du volume pulmonaire et la destruction plus ou moins partielle des alvéoles pulmonaires donnant cette diminution du lit vasculaire engendre peu à peu une augmentation de pression de

l'artère pulmonaire, donc une augmentation de débit du coeur droit. Ils mettent cependant l'accent sur le fait qu'une simple hypertension artérielle pulmonaire est incapable à elle seule d'engendrer un coeur droit.

Cette explication très logique n'est cependant pas satisfaisante pour tous (FOWLER). Actuellement, cependant, il semble que cette conception ait été reprise récemment.

4 - COMMENTAIRES DIAGNOSTIQUES

Les différents diagnostics qui viennent à l'esprit en lisant l'histoire de notre petite malade et qui ont pu, pendant l'évolution, être envisagés sont d'abord :

- une dilatation des bronches .

Mais les images radiologiques et tomographiques n'ont pas soutenu le diagnostic et l'allure évolutive n'est pas le tableau habituel des D.D.B. de l'enfant.

- Puis une maladie congénitale cardiaque a été évoquée.

Mais l'auscultation cardiaque était normale. Les électrocardiogrammes étaient peu perturbés, surtout au début. Les radiographies montraient une morphologie cardiaque normale et surtout le cathétérisme cardiaque élimina le diagnostic.

- Une maladie fibrokystique du pancréas aurait donné des troubles digestifs qui manquaient, de plus, les accidents respiratoires suivaient un mode d'évolution trop lent, enfin le test de la sueur était normal.

- C'est alors qu'on pensa à une réticulose pulmonaire mais l'image radiologique n'était pas évocatrice, et de plus il n'y avait aucune localisation de réticulo-endothéliose.

- Une sarcoïdose pulmonaire fut évoquée mais les

clichés des os étaient normaux et il n'y avait aucune lésion cutanée.

- Une hémosidérose pulmonaire fut envisagée et écartée, car d'une part, l'histoire n'en était pas évocatrice, d'autre part les dosages du fer sérique faits à plusieurs reprises étaient sensiblement normaux.

Enfin, le diagnostic de Syndrome d'HAMMAN-RICH fut avancé et retenu devant cet aspect évoquant une fibrose diffuse. On élimina par le contexte, la clinique, les explorations, la possibilité d'une fibrose pulmonaire secondaire telle qu'on en voit après :

- . les irradiations par corps radio-actifs: radium, et
- . dans la périartérite noueuse, le lupus érythémateux, la sclérodermie.
- . le cancer, la tuberculose.

On s'arrêta au diagnostic de fibrose pulmonaire primitive idiopathique du type HAMMAN-RICH, diagnostic qui ne reçut confirmation qu'après le décès de la fillette, par l'examen microscopique.

5 - COMMENTAIRES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Le tableau macroscopique était le tableau habituel rencontré dans la littérature : Poumons excessivement denses, d'aspect hépatisé, plongeant dans l'eau avec des zones blanchâtres encerclant de petites zones rouges violacées.

A la coupe, zones blanchâtres très dures. Il n'y avait pas d'adhérences entre poumons et plèvres, fait qui est parfois noté. Il n'y avait pas d'épanchement liquidien ce qui est retrouvé, selon KOURILSKY, 7 fois sur 34.

La plèvre présentait un aspect lisse. HAMMAN-RICH signalent dans une observation qu'elle était finement granuleuse, aspect qui est retrouvé par GRANT, et

WILDBERGER, SLOPER et DA COSTA.

Les bronches étaient normales et il en est de même pour les vaisseaux pulmonaires.

Les autres organes étaient sensiblement normaux, quoique congestifs. On retrouve assez souvent des lésions du cœur droit (hypertrophie et dilatation du ventricule) SILVERMANN, GRANT, HAMMAN-RICH.

Notons aussi que dans notre observation, l'existence de ganglions médiastinaux congestifs est signalée, ce qui est très souvent retrouvé; en particulier par PEABODY, WILDBERGER, SCHECHTER.

Les examens anatomo-pathologiques de cette fillette ont révélé des lésions fort intéressantes.

L'élément essentiel est évidemment, comme un certain nombre d'auteurs s'accordent pour le constater un épaississement des parois alvéolaires à cause d'une hyperplasie diffuse du tissu conjonctif interstitiel variant d'intensité d'une zone à l'autre. C'est ainsi qu'on peut retrouver à des degrés divers des éléments qui sont propres au tissu conjonctif, tels qu'Histiocytes, Fibroblastes, ou des éléments plus différenciés tels que fibres collagènes, de réticuline, élastiques ou musculaires lisses.

Ces différents éléments, selon la prédominance, l'isolement ou l'association des uns et des autres, donnent à cette fibrose des aspects morphologiques tout à fait différents, aspects qui ont été à la base de certaines distinctions anatomo-cliniques ou évolutives, telles la classification de SORS en formes aiguës ou le processus de destruction serait prédominant avec dans la paroi granulome et néo-vasseaux ; formes subaiguës avec hyperplasie des fibres de réticuline ; formes chroniques caractérisées par un essai de reconstruction dystrophique du tissu conjonctif, une élastose.

BECKER, en 1960, différencie aussi 3 formes de fibrose suivant le stade et le tissu atteint de préférence : fibrose "musculaire" - "fibrose pure" - ou "élastose".

En réalité, il semble que ce soit les étapes évolutives habituelles de l'organisation conjonctive, les aspects morphologiques différents pouvant être l'expression d'un stade dans la collagénisation.

Ce qui est particulier quand il s'agit du poumon, c'est la structure alvéolaire particulière. Il n'y a donc pas plusieurs façons de réagir à un trouble quelconque de la ventilation pour l'alvéole. Elle réagit toujours de la même manière par un épaississement de ses parois et une métaplasie cubique, parfois mucipare, presque glandulaire, comme le font remarquer RUBIN et LUBLINER.

L'aire alvéolaire est complètement effacée ou presque. Les fibres collagènes de réticuline, les fibres élastiques se développent dans sa paroi. Parfois, les cellules alvéolaires peuvent desquamer et se fusionner pour donner des plasmodes.

La constatation de la membrane hyaline, pas toujours retrouvée dans la littérature (50% des cas), mais sur laquelle HAMMAN-RICH et d'autres à leur suite mettent l'accent, nous paraît dans notre observation un élément intéressant.

Il faut observer auparavant qu'il n'existe de membrane hyaline que dans les zones où la structure alvéolaire est relativement conservée, ce qui expliquerait que PEABODY, GRANT, RUBIN ne l'aient observée que par endroits de même que SCHECHTER qui ne l'a vue que dans des zones très limitées.

Dans notre cas, elle affecte une topographie tout à fait remarquable : elle est "inter-alvéolo-capillaire", ce qui nous suggère qu'elle pourrait être effectivement la première lésion et l'hyalinisation inter-alvéolo-capillaire évoluerait en englobant progressivement et en étouffant le

capillaire alvéolaire ce qui naturellement entraînerait de gros troubles de diffusion de l'oxygène, d'où métaplasie cubique alvéolaire, tous les stades de l'atelectasie avant la destruction et l'effacement de la lumière alvéolaire par le processus scléreux.

Du côté de la paroi alvéolaire, cette gêne à la diffusion de l'oxygène entraînerait une prolifération conjunctivo-vasculaire type bourgeon charnu avec, étant données les particularités locales, grande abondance de néo-vaisseaux.

Il y a ensuite une organisation de la substance hyaline qui contiendra les éléments réticuliniques, élastiques, musculaires dont l'un peut être prépondérant. Comme l'atteinte est parcellaire dans l'alvéole, on pourra voir coexister une paroi subnormale, une membrane hyaline, des trousseaux collagènes organisés.

Ce processus pourrait évoluer par poussées d'hyalinisation inter-alvéolo-capillaire avec organisation consécutive. En effet, comme nous le remarquons plus haut on n'observe de membrane hyaline que dans les zones où la structure alvéolaire est relativement conservée.

Ces faits expliqueraient le peu d'efficacité fréquent de la corticothérapie et parfois même les aggravations seraient le fait d'un "rebound" de l'hyalinisation inter-alvéolo-capillaire.

La suggestion de cette première lésion anatomique serait d'autant plus intéressante qu'actuellement, dans la littérature, les lésions anatomo-pathologiques ne présentent aucune autre particularité avec celles où l'on retrouve une étiologie, par exemple une irradiation massive.

Un auteur allemand (HAEMMERLI) s'était lui aussi attaché à l'étude de cette transformation fibreuse et de son point de départ et avait remarqué qu'il n'existait pas de ligne de démarcation nette entre la substance

hyaline et le tissu conjonctif sous-jacent, ce qui l'avait enclin à penser que la substance hyaline se transformait en collagène par un processus d'organisation produisant ainsi une fibrose généralisée.

A plusieurs reprises, les auteurs ont voulu ébaucher des stades évolutifs. GOLDEN et TULLIS pensèrent que la première manifestation de l'altération pathologique est la dilatation et l'augmentation du nombre des capillaires alvéolaires.

D'autres (OGILVIE et HULSE) recherchèrent déjà l'origine de l'hyperplasie des cloisons dans la membrane hyaline.

6 - COMMENTAIRES ETIOLOGIQUES

La fibrose du type HAMMAN-RICH a donné lieu à de nombreuses recherches au sujet de son étiologie possible. En effet, là aussi, dans l'état actuel des choses tous les auteurs avancent des hypothèses qui ne sont jamais confirmées jusqu'alors et pour lesquelles on ne peut que rechercher des preuves à l'appui qui sont souvent impossibles à trouver.

Chez notre malade, aucune étiologie ne transparut. Dans la littérature ; un certain nombre d'hypothèses reviennent, toujours les mêmes. Nous les passerons rapidement en revue.

HAMMAN et RICH, les premiers, énoncèrent la possibilité d'un virus ou d'un agent chimique, tel radium mésothorium ou bien la notion d'une hypersensibilité, d'une allergie, à propos du malade de KNEELAND et SMETANA qui alliait à son syndrome une périartérite noueuse.

Un agent microbien a été recherché à de multiples reprises et ne fut jamais trouvé.

Presque tous les auteurs invoquent en premier

lieu une origine virale quoique toutes les tentatives d'isolement se soient révélées infructueuses. PEABODY note à propos de ce fait que cette hypothèse est très valable, il en est de même de CLOUGH, BRADLEY, BAAR et BRAID.

CROSS envisage un virus du groupe des psittacoses ornithose tandis que RUBIN et LUBLINER pensent à un virus du sous-groupe des pleuro-pneumonies.

GROSS-BROKHOFF, BREZINA, KOURILSKY, LAMY envisagent aussi une étiologie virale sans qu'on puisse retrouver un fait pour le prouver.

Mais, selon CHAPTAL, il faudrait retenir contre une étiologie virale, l'absence de lésions bronchiques et bronchiolaires caractéristiques des pneumopathies virales et, d'autre part, la diffusion des lésions à l'ensemble du parenchyme pulmonaire serait inhabituel.

DONOHUE, LAMY et CHAPTAL invoquent aussi la possibilité pour certaines formes de l'action d'un agent chimique ou de poussières toxiques inhalées et ont rapproché de l'affection en question des cas de beryllose d'amiantose, de pneumoconiose.

De même pour GOLDEN et TULLIS et quelques autres, cette fibrose viendrait de la non-résolution et de l'organisation d'une pneumonie interstitielle aiguë.

Une plus forte proportion d'auteurs voudraient rattacher cette affection à une maladie du collagène, en particulier PEABODY émet l'hypothèse que peut-être la maladie est confinée au poumon.

BREZINA lui, range cette maladie dans le groupe des collagénoses. Il en est de même de HEMPEL qui écrit récemment : "il s'agit d'une maladie du type de collagénose réactionnelle d'origine peut-être génétique après une infection subaiguë du type d'une pneumopathie mésenchymateuse".

RUBIN et LUBLINER, après une revue de plusieurs malades, insistent sur le fait que la maladie du collagène peut se concentrer sur un système et même sur un organe et que, d'autre part, le fait de ne pas découvrir à l'autopsie des modifications dans les autres organes n'exclut pas nécessairement la possibilité que pendant la vie, des altérations n'avaient pas existé.

Les mêmes évoquent aussi l'allergie comme facteurs étiologiques possibles et s'appuient sur le fait d'une éosinophilie d'ailleurs inconstante. C'est aussi l'avis de TUFT et GIRSH qui relatent le cas de fibrose diffuse interstitielle chez une malade allergique vivant dans le voisinage d'une usine de linoléum et étant gênée par les odeurs et les vapeurs. Cette malade, au moment de la publication, était toujours en vie.

Il est à noter que, dans la littérature, chez les adultes il y a un certain pourcentage de passés allergiques.

PEABODY pense que très certainement, des processus allergiques jouent effectivement un rôle dans cette maladie.

Il est noté aussi (RUBIN, LUBLINER, BREZINA, GRANT) le développement des lésions pulmonaires fibreuses chez des malades qui ont reçu un certain temps des médications hypotensives du genre Hydralazine.

Récemment, READ a préparé chez le cobaye du sérum anti-poumon rat, et, en l'injectant chez le rat, a réussi à produire des lésions identiques à celles du Syndrome d'HAMMAN-RICH. Ceci évoque un facteur d'auto-immunisation à l'origine de cette explication. C'est aussi l'avis de EVEN et SORS, qui pensent que cette affection est un mode réactionnel particulier du poumon à des agressions variées, entretenu par auto-sensibilisation.

Enfin, on a voulu rapprocher le Syndrome d'HAMMAN-RICH d'une maladie rhumatoïde et il y a même une théorie rhumatoïde (RUBIN et LUBLINER). SCADDING

décrit une association de fibrose interstitielle à une arthrite rhumatoïde. Dernièrement LAMY et ses collaborateurs présentaient un cas de fibrose diffuse interstitielle chez une enfant de 13ans qui avait en outre des atteintes articulaires diffuses.

Il semble que chaque théorie puisse être valable. Elles s'appuient sur des faits et des exemples précis. Malgré cela, leur multiplicité prouve bien l'ignorance complète où l'on est actuellement de l'étiologie de cette maladie. Il n'est d'ailleurs pas exclu que toutes ces hypothèses puissent avoir un rôle dans le déterminisme ou être un des facteurs déclenchants. Ceux-ci sont peut-être multiples sur un terrain particulier.

7 - COMMENTAIRES SUR L'EVOLUTION

L'évolution de la fibrose pulmonaire diffuse interstitielle est variable comme nous l'avons déjà signalé plus haut dans notre exposé. Elle évolue chez notre malade en 7 ans.

Les formes aiguës, décrites initialement par HAMMAN-RICH sont rares au cours des lectures; les plus fréquentes sont les formes subaiguës. Les formes chroniques tendent à devenir plus nombreuses depuis l'avènement des corticoïdes et leur emploi plus précoce.

Les deux plus longues évolutions rapportées sont chez l'adulte par WILDBERGER (10 ans) et par PEABODY (9 ans). SLOPER rapporte aussi un cas de 7 ans.

La durée d'évolution chez les enfants n'excède pas 4 ans 1/2 dans la littérature. Il n'y a qu'un seul cas de survie chez un garçonnet de 8 ans (FEINERMANN) qui reçoit au moment de la publication, depuis 1 an, 5 mg de métacortandracine après un traitement d'attaque de 30 mg. Le diagnostic avait été fait par biopsie pulmonaire.

Chez les adultes, il n'y a guère plus de 5 cas (PINNEY, HARRIS, VAN SLYKE, FRIEDMAN, FLEISHMAN, TUFT) encore sous traitement cortisonique, respectivement depuis 17 mois, 2 ans, 3 ans, 4 ans et 2 ans après le début.

On voit donc que l'évolution vers la mort est presque la règle. Elle se fait soit dans le tableau terminal et progressif de l'insuffisance respiratoire avec asphyxie dans les 2/3 des cas, soit par défaillance cardiaque par insuffisance ventriculaire droite, ou bien, elle est hâtée par un épisode aigu terminal comme dans les observations de HAMMAN-RICH, CALLAHAN et GRANT, CHAPTAL.

8 - COMMENTAIRES THERAPEUTIQUES

Le traitement actuel de la maladie est à base de corticoïdes essentiellement A.C.T.H., Cortisone, Cortancyl surtout, antibiotiques pour éviter les surinfections et s'il y a des signes de défaillance cardiaque : diurétiques, digitaliques, théophyllines.

Les Corticoïdes au début de leur emploi se sont montré décevants. Les résultats étaient souvent nuls avant 1957 et la mort survenait malgré le traitement dans des délais très brefs.

SCHECHTER traita deux de ses malades avec 25 unités d'A.C.T.H. en perfusion intra-veineuse. Pour l'un, il y eut une amélioration nette ; c'est alors qu'on reprit la Cortisone puis le "mieux" s'accroissant ; malheureusement le traitement fut arrêté ; les symptômes reprirent plus accentués et la mort s'ensuivit malgré une reprise du traitement même à grosse dose.

Pour son autre malade, l'amélioration fut nulle et après un mois de traitement le malade mourut.

Deux ou trois des malades de PEABODY furent traités à l'A.C.T.H. : 15 Unités, puis à la Cortisone : 100 mg ; il s'ensuivit d'abord une amélioration nette, mais l'arrêt ou une diminution trop importante entraînèrent la mort.

PEABODY insista donc sur la prudence extrême à manier ces corps et sur la nécessité de les employer de préférence dans les cas précoces, sévères, en maintenant la dose de façon permanente.

A sa suite, GRANT, HILLIS et DAVIDSON mettent l'accent sur le danger de l'arrêt de l'hormonothérapie même si apparemment on semble n'en tirer aucun bénéfice.

Il existe d'ailleurs un seuil critique au-dessous duquel il ne faut pas diminuer la dose de corticoïdes, sinon l'évolution peut être fatale (FEINERMAN).

Il y a souvent autant de résultats favorables que d'échecs. BRADLEY, BAAR et BRAID ainsi que DONOHUE et HEMPEL voient chez leurs malades après une amélioration nette, survenir une aggravation entraînant la mort.

Les résultats seraient chez l'enfant plus mauvais que chez l'adulte (LAMY).

Le malade de CHAPTAL est traité avec 60 mg de Cortancyl. Il y a au début une grosse amélioration clinique mais une diminution et un arrêt du traitement donnent lieu à une aggravation, malgré sa reprise immédiate.

Il semble en effet, à la suite de ces exemples qu'il y ait intérêt à maintenir constamment les malades sous traitement et à ne diminuer que très progressivement les doses en les laissant au-dessus de ce seuil critique dont parlait GRANT.

En outre, plus le traitement est fait précocément, plus il a de chances de réussir ; peut-être le processus à ses débuts serait-il plus facilement stoppé ou entravé et retardé. Cependant FORBES a remarqué que le processus

varie avec les différentes parties du poumon, la prolongation de la vie est peut-être possible même à un stade avancé

Dans notre observation, 15 jours après le début du traitement par 12 mg de Cortancyl, les crises diminuent de fréquence puis disparaissent tout à fait. L'amélioration subsiste. Deux mois après, l'état de l'enfant paraît stabilisé. Mais les signes radiologiques n'ont subi aucune modification. La polypnée subsiste toujours à l'effort ; un petit épisode de surinfection survient qui cède rapidement avec une augmentation temporaire de la dose. L'amélioration s'affirme au point que l'enfant est rendue à sa famille avec un traitement, qu'elle reprend une vie normale les mois suivants, va à l'école. Cette amélioration a duré pendant presque deux ans, jusqu'à la fin de l'année 1960 où l'état s'aggrava subitement.

Donc les Corticoïdes ont un effet sur les signes fonctionnels : l'état clinique ; diminution de la toux, de la dyspnée ; disparition des accès aigus paroxystiques améliorati- de l'état général ; par contre, ils n'en ont aucun sur les lésions radiologiques. C'est l'avis de nombre d'auteurs confirmé ici.

De même, l'effet du traitement sur les tests fonctionnels n'est pas probant. Il semble que malgré l'amélioration clinique les tests fonctionnels ne redeviennent jamais normaux.

Du point de vue microscopique, dans l'état actuel des choses, il est, certes assez difficile de se faire une idée de l'évolution sous traitement hormonal. La biopsie de poumon n'est pas encore assez pratiquée. Cependant, certains auteurs, tels HARRIS, PREUSS, GOLDMANN et FRIEDMANN ont réalisé une biopsie avant traitement, et la mort, quelques temps après, leur a permis de noter peu de modifications dans les lésions interstitielles. De telles expériences étant très peu nombreuses dans la littérature, on ne peut faire le point. Toujours est-il que la persistance des images radiologiques et des anomalies des tests fonctionnels donne à penser que les corticoïdes n'agiraient peut-être pas pour enrayer, arrêter la maladie

et entraîner une réversibilité du processus, mais limiteraient seulement les poussées ou les supprimeraient, et par là même prolongeraient l'évolution.

oOo

- VI -

CONCLUSIONS

La fibrose pulmonaire diffuse interstitielle ou syndrome de HAMMAN-RICH est une affection encore plus rare chez l'enfant que chez l'adulte - 25 cas environ dans la littérature - Elle est ainsi nommée parce que décrite par HAMMAN et RICH en 1935. Elle se caractérise :

- Cliniquement : par un groupe de symptômes respiratoires à base de dyspnée, polypnée, toux, cyanose, expectoration parfois hémoptysies, évoluant par accès aigus paroxystiques de fréquence, de durée et de sévérité de plus en plus grandes au fur et à mesure de l'évolution, et finissant par retentir sur le coeur droit

- L'étiologie en est encore inconnue.

- Le diagnostic est très difficile à établir et n'est souvent fait que post-mortem par les vérifications anatomopathologiques qui montrent un épaississement considérable des parois alvéolaires fait d'une hyperplasie du tissu conjonctif qui se transforme peu à peu en tissu fibreux. L'existence d'une membrane hyaline bordant la paroi alvéolaire fait évoquer un processus de hyalinisation inter-alvéolo-capillaire comme première lésion. L'épaississement du mur alvéolaire engendre un bloc alvéolo-capillaire qui gêne l'hématome.

Actuellement, un procédé nouveau de diagnostic pendant la vie prend essor, à l'étranger surtout: c'est la Biopsie du Poumon.

- L'évolution de ce Syndrome se fait presque toujours vers la mort, soit en quelques mois : forme aiguë décrite par HAMMAN-RICH, soit en quelques années : formes subaiguës et même formes chroniques évoluant en près de 10 ans.

La mort survient dans un tableau asphyxique, ou par insuffisance ventriculaire droite ou par la survenue d'un épisode terminal aigu.

- Le traitement par les Corticoïdes est encore décevant, parfois trop tardivement entrepris. Mais dès cas récents de la littérature montrent une nette amélioration clinique encore que non radiologique ni anatomo-pathologique.

Nous avons présenté dans cet exposé un cas de Syndrome de HAMMAN-RICH chez une fillette, entrant dans le cadre des formes chroniques, ayant évolué pendant 7 ans.

Le diagnostic en a été confirmé post-mortem par l'anatomo-pathologie. Le traitement au Cortancyl a été continué pendant 3 ans et a donné une nette amélioration clinique en supprimant les poussées aiguës mais les signes radiologiques sont restés inchangés s'accroissant même vers la fin de l'évolution.

La fillette est décédée en Insuffisance Cardiaque.

Vu, le Président de Thèse : Vu, le Doyen de la Faculté:

M. J. MARIE

M. L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

AKENHEAD (W.R. R.A.) et HULL

Cor pulmonale in a case of interstitial fibrosis of the lungs with death in a sickle crisis.

CIRCULATION NEW-YORK. 18.N°3. SEPT. P.423

ANDREWS (E.C.)

Five cases of an und describe form of pulmonary interstitial fibrosis caused by obstruction of the pulmonary veins.

BULL. JOHN HOPK. HOSP. 1957. 100. N°1 JANUARY P.28.

BAAR S. et BRAID F.

Diffuse progressive interstitial fibrosis of the lungs in childhood

ARCH. OF DIS. IN CHILD. LONDON 1957. 32. N°163. P.199

BECKER V. et SCHMIDT J.

Elasticodiiaretische form der Lungencirrhose (Syndrome d'Hamman-Rich) in Kindesalter.

MONASSCHRIFT FUER KINDERHEILKUNDE
BERLIN 1960. 108. N°7 JULY P.337

BLANCHON P.

Le syndrome d'Hamman-Rich

SUPPLEMENT REVUE DU PRATICIEN 7 n°6.
P.167. 1954 nov. dec.

BRADLEY CH.

Diffuse interstitial fibrosis of the lungs in children
THE JOURNAL OF PEDIATRICS St LOUIS. 1956
48. N° 4 AVRIL P.442.

BREZINA Z.

Veber Lungenfibrosis in Kindsalter
KINDERÄRZTLICHE PRAXIS. LEIPZIG 27 P.
57. 1959.

BROUET G., CHRETIEN JJ. LIOT F., ORTHOLAN J.
et LE MEUR C.

Insuffisance respiratoire primitive apparentée au
Syndrome d'Hamman-Rich.
J. FR. MED. CHIR. THORAC. 1958. 12/3 P.273

CHAPTAL J. et col.

Syndrome d'Hamman-Rich chez l'enfant . Etude
clinique , fonctionnelle, histologique et thérapeu-
tique chez un malade de six ans.
ARCH. FR. DE PEDIATRIE. PARIS 1960. 17.
N° 5 p. 569.

CROSS K.

Diffuse interstitial pneumonitis ; acute, fibrosing
and focal healing pattern. Etiology and malignant
potentiality.
A.M.A. ARCH. OF PATH. 1957.63.N°2. FEBR.
P. 132.

DIAMOND I.

The HAMMAN-RICH syndrome in childhood. Report
of a case with unilatéral pulmonary arterial and
venous stenosis and arterio-venous occlusion.
PEDIATRICS SPRINGFIELD 1958 22. N°2 AUG.
P. 279.

DONOHUE W.L.

Familial fibrocystic pulmonary dysplasia and its
relation to the HAMMAN-RICH syndrome.
PED. SPRING. 1959. 24 .N°5 PART. I. NOV.P.786

FANCONI G.

Zur differential diagnose der lungenger üster-
krankungen

DTSCH. MED. WOCH. STUTTGART 1959 84
n^o15 APR. P.709.

FEINERMAN B., HARRIS L.E.

Unusual interstitial pneumonitis; report of two
cases occurring in children

PROC. OF THE MAYO CLINIC ROCHESTER
1957.32.N^o22.OCT.P.637.

FORBES I.

Diffuse interstitial pulmonary fibrosis and
honeycombs lungs.

AUSTRALASIAN AN. OF MED. SYDNEY 1958.
7.N^o3.AUGUST.P.205.

GRANT I.W. HILLIS B.R. DAVIDSON J.

Die lungencirrhose

DTSCH. MED. WSCHR.1958.83.N^o16.APRIL
P.677.

HAEMMERLI von U

Diffuse progressive interstitielle lungenfibrose
(Hamman-Rich-syndrom)

SCHWEIZ MED.WCHNSCHR.85:597, 1955

HAMMAN L et RICH A.

Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs

BULL. OF THE JOHN HOPK.HOSP.1944.74.
P.177.

HEMPEL H.C.

Die progressive diffuse interstitielle lungenfibrose
Hamman-Rich syndrome in Kleinkindelter.

MONATSCHRIFT FUER KINDERLHEIKINDE BER-
LIN.1960.108.N^o3. MARZ P.93.

HARRIS M.S., PREUSS F.S., GOLDMANN A. and

FRIEDMAN N. Cortisone therapy in Hamman-Rich syndro-

me.

AM. REV. TUBERC. 76.123.1957.

KOURILSKY R., DECROIX G., VERLEY, VOISIN,
MATOSSY

La fibrose pulmonaire interstitielle diffuse
primitive (syndrome de HAMMAN-RICH.) à
propos d'une observation personnelle.

JOURNAL. FR. MED. et CHIR. THORAC.
13.N°6.1959.P.637.

LAMY M., FREZAL J., NEZELOFF C., LORTHOLA-
RY P.

Fibrose pulmonaire avec manifestations arti-
culaires

SOC. MED. HOP. PARIS 1960. 76. N°9.10
P. 310.

LAVAL PDonnées actuelles sur les fibroses pulmonaires
Marseille médical 1959, 96, n° 9 p. 563.

MARIE J. , HENNEQUET A., HEBERTJ, BOCQUET,
Sur une variété particulière de fibrose pulmonai-
re subaiguë del'enfant, avec aspect cérébroïde
de la surface des poumons.
SEM. HOP. AN. PED. 33. N°68.1957.P.710.

MARIE J., SEE G., SALET J.

Sur une variété de pneumopathie chronique évolu-
tive du jeune enfant

ARCH. FR. DE PED. PARIS 14, N° 8.1957.P.799

MANN T.P.

Diffuse progressive interstitial fibrosis of lungs
in infancy

PROC. OF.R.SOC.OF.MED.LONDON.1959
52.N°8.P.638.

MCKUSICK V., MURRAY A. , FISHER

Congénital cystic disease of the lungs with

progressive pulmonary fibrosis and carcinomatosis.

AN.OF INT. MED. BALTIMORE 1958 .48. N°4.
P.774.

PEABODY J.W. et PEABODY J.W. Jr

Diffuse fibrosing interstitial pneumonitis ;

HAMMAN-RICH Syndrome

DIS. OF THORAX CHICAGO 1954.26.N°6.DEC.
P.709.

RUBIN EL.H. et LUBLINER R.

The HAMMAN-RICH syndrome. Review of the
literature and analysis of 15 cases

MED.BALTIMORE 1957, 36, n° 4. DEC.P.397.

READ J.

The pathogenesis of the Hamman-Rich syndrome
a review from the stand point possible allergic
étiology.

AM.REV. OF TUBERC. 78.359.1958.

SORS CH.

La sclérose pulmonaire élastosique primitive

REVUE DE TUBERC. ET DE PNEUMOL.

PARIS DEC. 1959.23.N°12

TUFT L., GIRSCH L.J.

Diffuse interstitial pulmonary fibrosis. Hamman-
Rich syndrome in an allergic patient. Report
of a case.

THE AMER. J. OF. THE MED. SCI. PHILADEL-
PHIA 1958.235.N°1 JANV.P.60.

VAN SLYKE ELLIS J.

Case Report : diffuse interstitial pulmonary fibro-
sis (Hamman-Rich syndrome) Diagnosis by lung
biopsie; treated with Cortico-stéroïdes.

DISEASES OF THE CHEST. CHICAGO 1957. 64.
N° 1.P.25

VERMEIL G.

Fibrose pulmonaire interstitielle diffuse ; maladie de HAMMAN-RICH
GAZETTE MED. PARIS 1957. 64.N° 1. JANV.
P.25.

WACHTLER F., GRABENWOGER

Interstitial Lungenfibrose bei Sklerodermie
WIENER. MEDEZ. WOCHEN 102.N°24.25
JUN 1952.P.465.

WALFORD R.H. KAPLAN L.

Pulmonary fibrosis and giant-cell réaction
with altered elastic tissue
A.M.A. ARCH. PATH. T. 63.P.75 1957 (Janv.)

WHITE R.B. , CRAIGHEAD J.J.

Hamman-Rich Syndrome (diffuse interstitial
pulmonary fibrosis)
DIS.OF THE CHEST CHICAGO 1957.31.N°5.
MAY P.593.

WHOLEY M.H., GOOD, C.A. MACDONALD

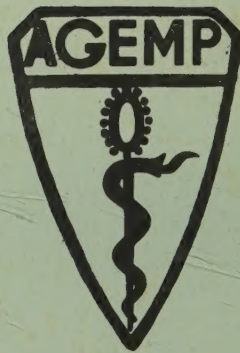
Disseminated indeterminate pulmonary disease ;
value of lung biopsy.
RADIOL. SYRACUSE 1958.71.N°5. Nov.P.651.

WURM H.

Beitrag zur keuntnis der chronischen, intersti-
tielle lungenfibrose (Hamman-Rich syndrome).
BEITRAEGE ZUR KLINIC DER TUBERCULOSE
BERLIN 1957, II6, n°6 MARZ P.515.

TABLE DES MATIERES

	pages
I - INTRODUCTION - PLAN DU TRAVAIL.....	1
II- HISTORIQUE	3
III- ETUDE CLINIQUE	9
IV- OBSERVATION	21
V - COMMENTAIRES :	41
1 - Cliniques	41
2 - Radiologiques	48
3 - Biologiques et physiologiques	51
4 - Diagnostiques	53
5 - Anatomo-pathologiques	54
6 - Etiologiques	58
7 - Sur l'Evolution	61
8 - Thérapeutiques	62
VI - CONCLUSIONS	67
BIBLIOGRAPHIE	I



AGEMP
POLYCOPIE

8, rue Dante
PARIS-Ve

Telephone : ODÉon 58-90